



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**  
⑩ **DE 198 10 879 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 198 10 879.6  
⑳ Anmeldetag: 13. 3. 98  
㉑ Offenlegungstag: 16. 9. 99

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 12 N 9/12**  
C 12 N 15/54  
C 07 H 21/04  
C 12 N 15/63  
C 12 N 1/00  
C 12 N 5/10  
C 12 P 19/34  
C 12 Q 1/68  
// C12N 15/70(C12N  
1/21,C12R 1:19)

DE 198 10 879 A 1

⑦① Anmelder:  
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, DE;  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH  
(GBF), 38124 Braunschweig, DE

⑦② Erfinder:  
Villbrandt, Britta, Dipl.-Biol. Dr., 38102  
Braunschweig, DE; Schomburg, Dietmar, Prof. Dr.,  
50374 Erftstadt, DE; Frey, Bruno, Dipl.-Biol. Dr.,  
82377 Penzberg, DE; Sobek, Harald, Dipl.-Biol. Dr.,  
82377 Penzberg, DE; Ankenbauer, Waltraud,  
Dipl.-Chem. Dr., 82377 Penzberg, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤④ Polymerasenchimären

⑤⑦ Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Polyme-  
rasenchimären, die aus Aminosäurefragmenten, die Do-  
mänen repräsentieren, bestehen und die - im Hinblick auf  
eine bestimmte Verwendung - vorteilhafte Eigenschaften  
von natürlich vorkommenden Polymerasen in sich verei-  
nen. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, daß  
die Domänen aus den unterschiedlichen Enzymen in der  
Chimäre aktiv sind und ein kooperatives Verhalten zeigen.  
Weiterhin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein  
Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Chi-  
mären sowie die Verwendung dieser Chimären bei der  
Synthese von Nukleinsäuren z. B. während der Polyme-  
rase-Ketten-Reaktion. Ein weiterer Gegenstand der vorlie-  
genden Erfindung ist ein Kit, der die erfindungsgemäßen  
Polymerasenchimären enthält.

DE 198 10 879 A 1

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Polymerasenchimären, die aus Aminosäurefragmenten, die Domänen repräsentieren, bestehen und die – im Hinblick auf eine bestimmte Verwendung – vorteilhafte Eigenschaften von natürlich vorkommenden Polymerasen in sich vereinen. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, daß die Domänen aus den unterschiedlichen Enzymen in der Chimäre aktiv sind und ein kooperatives Verhalten zeigen. Weiterhin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Chimären sowie die Verwendung dieser Chimären bei der Synthese von Nukleinsäuren z. B. während der Polymerase-Ketten-Reaktion. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Kit, der die erfindungsgemäßen Polymerasenchimären enthält.

Nach Braithwaite, D.K. und Ito, J. (1993) Nucl. Acids Res. 21, 787–802 werden die DNA Polymerasen nach den Übereinstimmungen in ihren Aminosäuresequenzen in drei Hauptfamilien mit Unterklassen eingeteilt. Eine Zusammenfassung der gefundenen Motive und konservierten Aminosäuren geben Joyce, C.M. und Steitz; T.k (1994) Annu. Rev. Biochem. 63, 777–822. In Prokaryoten werden hauptsächlich drei Polymerasen unterschieden: Polymerase I, II und III. Diese Polymerasen unterscheiden sich untereinander bezüglich ihrer Funktion in der Zelle und bezüglich ihrer Eigenschaften. Die DNA Polymerase I gilt als Reparaturenzym, besitzt häufig sowohl 5'-3'- als auch 3'-5'-Exonukleaseaktivität. Polymerase II scheint die DNA Synthese zu erleichtern, die von einem beschädigten Matrizenstrang ausgeht und bewahrt daher Mutationen. Die Polymerase III ist das Replikationsenzym der Zelle, sie synthetisiert Nukleotide mit hoher Geschwindigkeit (ca. 30.000 per Minute) und gilt als sehr prozessiv. Polymerase III besitzt keine 5'-3'-Exonukleaseaktivität. Andere Eigenschaften von Polymerasen werden bedingt durch ihre Herkunft wie z. B. die Thermostabilität oder auch die Prozessivität.

Je nach Anwendung sind bestimmte Eigenschaften von Polymerasen wünschenswert. Für die PCR z. B. werden thermostabile, fidele – d. h. Polymerasen mit proofreading-Aktivität-prozessive und schnell synthetisierende Polymerasen bevorzugt. Bei der Sequenzierung werden Enzyme bevorzugt, die wenig zwischen Dideoxy- und Deoxy-Nukleotiden diskriminieren. Die Proofreading-Aktivität der Polymerasen hingegen, d. h. 3'-5'-Exonukleaseaktivität, ist bei der Sequenzierung nicht wünschenswert. Für manche Anwendungen, z. B. PCR, ist es wünschenswert, wenn die Polymerase keine oder wenig 5'-3'-Exonukleaseaktivität (5'-Nukleaseaktivität) aufweist.

Polymerasen können sich weiterhin unterscheiden in ihrer Fähigkeit RNA als Template zu akzeptieren, d. h. bezüglich ihrer Reversen Transkriptasen (RT)-Aktivität. Die RT-Aktivität kann von der Gegenwart an Mangan- und/oder Magnesium-Ionen abhängig sein. Oftmals ist es wünschenswert, wenn die RT-Aktivität der Polymerase von Mangan-Ionen unabhängig ist, weil die Lesegenauigkeit der Polymerase in Gegenwart von Mangan-Ionen sinkt. Polymerasen unterscheiden sich weiterhin in ihrer Prozessivität, die ebenfalls eine für viele Anwendungen wünschenswerte Eigenschaft darstellt.

Es besteht daher das Bedürfnis, Polymerasen bezüglich ihrer Eigenschaften im Hinblick auf eine bestimmte Anwendung zu optimieren. Dies wurde in der Vergangenheit oftmals durch das Einführen von Mutationen oder durch Deletion von Funktionen der Polymerasen erreicht.

So wurde z. B. das Ausschalten der 5'-3'-Exonukleaseaktivität sowohl durch das Einführen von Mutationen (Merkens, L. S. (1995) Biochem. Biophys. Acta 1264, 243–248) als auch durch Verkürzung erreicht (Jacobsen, H. (1974) Eur. J. Biochem. 45, 623–627; Barnes, W. M. (1992) Gene 112, 29–35). Die Diskriminierungsfähigkeit der Polymerasen gegenüber Dideoxy- und Deoxy-Nukleotiden wurde durch das Einführen von Punktmutationen herabgesetzt (Tabor s. und Richardson, C. C. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. 92, 6339–6343). Tabor und Richardson beschreiben die Konstruktion von Active-site-Hybriden.

Die Aufgabe, Polymerasen mit optimierten Eigenschaften bereitzustellen, wurde durch die vorliegende Erfindung erstmals durch das Herstellen von Polymerasenchimären durch den Austausch strukturell und funktionell voneinander unabhängiger Domänen gelöst. Als Domäne im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Bereiche zu verstehen, die alle essentiellen Zentren bzw. alle funktionell wichtigen Aminosäuren enthalten, so daß die Domäne ihre Funktion im wesentlichen behält. Es können daher auch nur Teile, d. h. funktionierende Fragmente von Domänen ausgetauscht werden. So können diese Domänen im Sinne der vorliegenden Erfindung als funktionelle Aminosäurefragmente bezeichnet werden. Die Chimäre kann darüber hinaus durch Mutationen oder Verkürzungen weiter verändert werden. Falls es vorteilhaft erscheint, können in die Chimäre Mutationen eingeführt werden, die ihre Eigenschaften im Hinblick auf die jeweilige Anwendung weiter optimieren. So können beispielsweise Mutationen eingeführt werden, die die Diskriminierungsfähigkeit der Polymerasen gegenüber Dideoxy- und Deoxy-Nukleotiden herabsetzt. Oder es können durch die Einführung von Mutationen oder durch Verkürzung erwünschte Eigenschaften wie z. B. die Prozessivität verstärkt oder eingeführt werden. Es können aber auch durch die Einführung von Mutationen oder durch Verkürzungen unerwünschte Eigenschaften ausgeschaltet werden, z. B. die 5'-Nukleaseaktivität.

Und somit sind Polymerasenchimären Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die – im Hinblick auf eine bestimmte Verwendung – vorteilhafte Eigenschaften von natürlich vorkommenden Polymerasen in sich vereinen. Die erfindungsgemäßen Polymerasenchimären bestehen aus funktionellen Aminosäurefragmenten unterschiedlicher Enzyme, die vorzugsweise Domänen unterschiedlicher Enzyme repräsentieren. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, daß die Domänen aus den unterschiedlichen Enzymen in der Chimäre aktiv sind und ein kooperatives Verhalten der Domänen untereinander zeigen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin generelle Verfahren zur Herstellung von Polymerasenchimären mit optimierten Eigenschaften. Durch diese erfindungsgemäßen Verfahren werden somit das Design einer Chimären aus einer beliebigen Kombination von Enzymen möglich, indem Domänen ausgetauscht werden. Weiterhin ist bevorzugt, daß die Wechselwirkungen in den Kontaktstellen der Domänen durch verschiedene Verfahren noch weiter aufeinander abgestimmt werden. Dadurch kann beispielsweise die Thermostabilität der Chimären erhöht werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Kit zur Synthese von Nukleinsäuren, der eine erfindungsgemäße Chimäre enthält.

Für die PCR werden in der Praxis zunehmend thermostabile DNA Polymerasen mit Korrekturlesefunktion eingesetzt. Zur Amplifikation langer DNA Moleküle hat sich insbesondere das Einsetzen von Mischungen aus Taq Polymerase- und

thermostabiler Korrekturlese-DNA Polymerase (wie Pfu, Two, Vent Polymerase) bewährt. Es war daher weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die hohe Prozessivität und Thermostabilität der Taq Polymerase mit der 3'-5'-Exonukleaseaktivität einer anderen DNA Polymerase in einem Enzym zu vereinen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher insbesondere thermostabile Polymerasenchimäre, die eine Prozessivität aufweisen, die mindestens der der Taq Polymerase entspricht, sowie eine geringen Fehlerrate beim Einbau der Nukleotide in die Polymerkette während der Amplifikation aufweisen durch das Vorhandensein einer 3'-5'-Exonuklease-Aktivität (Proofreading-Aktivität). Durch die Kombination dieser beiden Eigenschaften kann beispielsweise eine Chimäre generiert werden, die in der Lage ist, lange PCR Produkte zu machen, d. h. Nukleinsäurefragmente die größer sind als 2 kb. Die erfindungsgemäße Chimäre eignet sich ebenfalls für die Vervielfältigung kürzerer Fragmente.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher insbesondere eine Polymerasenchimäre, die zusammengesetzt ist aus funktionellen Aminosäurefragmenten von zwei unterschiedlichen Polymerasen, wobei die erste oder die zweite der Polymerasen 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist und die Polymerasenchimäre sowohl 5'-3'-Polymeraseaktivität als auch 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist. Die Polymerasen können natürlich vorkommende oder rekombinante Polymerasen sein. Die erfindungsgemäße Polymerasenchimäre kann aus funktionellen Aminosäurefragmenten von zwei oder mehr unterschiedlichen Polymerasen zusammengesetzt sein. Die erfindungsgemäße Polymerasenchimäre kann aus zwei oder mehreren funktionellen Aminosäurefragmenten der unterschiedlichen Polymerasen zusammengesetzt sein. Die Aminosäuresequenz des Fragmentes kann der natürlich vorkommenden Sequenz der Polymerase oder einer durch Mutationen veränderten Sequenz entsprechen.

Die Aminosäurefragmente, aus denen die Polymerasenchimäre zusammengesetzt ist, entsprechen bevorzugterweise jeweils funktionalen Polymerasendomänen der ersten oder zweiten Polymerase. Eine funktionale Polymerasendomäne im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein Bereich, der alle für die Aktivität essentiellen Aminosäuren beinhaltet.

Bevorzugt ist weiterhin, daß ein Teil der Aminosäurefragmente der Polymerasenchimären einem Teil der Aminosäuresequenz der Taq-Polymerase entspricht. Die Polymerase, deren 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweisende Domäne bzw. Aminosäurefragment in die Chimäre eingebaut wurde, kann beispielsweise eine Pol-I-Typ-Polymerase oder auch eine Pol-II-Typ-Polymerase sein. Vertreter der Pol-I-Typ-Polymerase mit 3'-5'-Exonukleaseaktivität sind z. B. *Escherichia coli* Polymerase I (Ec. I), *Salmonella* Polymerase I, *Bacillus* Polymerase I, *Thermosiphon* Polymerase I sowie die *Thermotoga neapolitana* Polymerase (Tnc). Vertreter der Pol-II-Typ-Polymerase mit 3'-5'-Exonukleaseaktivität sind z. B. die *Pyrococcus woessii* Polymerase (Pwo), *Pyrococcus furiosus* Polymerase (Pfu), *Thermococcus litoralis* Polymerase (Tli), *Pyrodictum abyssi*.

Die Taq DNA Polymerase aus *Thermus aquaticus* (Taq Polymerase), die *Escherichia coli* DNA Polymerase I (E. coli polI) und die *Thermotoga neapolitana* DNA Polymerase (Tnc Polymerase) sind bakterielle DNA Polymerasen der Familie A. Es sind DNA Polymerasen vom polI-Typ, da die verschiedenen enzymatischen Aktivitäten in relativ gleicher Weise in verschiedenen Domänen lokalisiert sind wie bei der E. coli polI. Die *Pyrococcus woessii* DNA Polymerase (Pwo Polymerase) ist, wie die *Thermococcus litoralis* DNA Polymerase (Vent™ Polymerase) und die *Pyrococcus furiosus* DNA Polymerase (Pfu Polymerase), eine archaebakterielle DNA Polymerase der Familie B.

Die Taq Polymerase ist beschrieben von Chien, A. et al. (1976) J. Bacteriol. 127, 1550-1557, Kaledin, A.S. et al. (1980) Biokhimiya 45, 644-651 und Lawyer, F.C et al. (1989) J. Biol. Chem. 264, 6427-6437. Ursprünglich wurde sie aus dem thermophilen Eubakterium *Thermus aquaticus* isoliert, später in E. coli kloniert. Das Enzym hat ein Molekulargewicht von 94 kDa und ist als Monomer aktiv. Die Taq Polymerase ist geeignet zum Einsatz in der Polymerasckettenreaktion (PCR), da sie eine hohe Thermostabilität (Halbwertszeit von 40 Minuten bei 95°C/5 Minuten bei 100°C) und eine hoch prozessive 5'-3'-DNA-Polymerase (Polymerisationsrate: 75 Nukleotide pro Sekunde) aufweist. Neben der Polymeraseaktivität wurde von Longley et al. (1990) Nucl. Acids Res. 18, 7317-7322 eine 5'-Nukleaseaktivität nachgewiesen. Das Enzym zeigt keine 3'-5'-Exonukleaseaktivität, so daß beim Einbau der vier Desoxyribonukleotidtriphosphate zur sukzessiven Verlängerung von Polynukleoidketten Fehler entstehen, die bei der Genamplifikation stören (Fehlerrate:  $2 \times 10^{-4}$  Fehler/Base, Cha, R. S. und Thilly, W. G. (1993) PCR Methods Applic. 3, 18-29). Die Tertiärstruktur der Taq Polymerase ist seit 1995 bekannt (Kim et al., 1995, Korolev et al., 1995).

Die E. coli polI ist beschrieben in Kornberg, A. und Baker, T. A. (1992) DNA Replication, 2. Aufl., Freeman, New York, 113-165. Das Enzym hat ein Molekulargewicht von 103 kDa und ist als Monomer aktiv. Die E. coli polI besitzt 5'-Nuklease- und 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität. Im Gegensatz zur Taq Polymerase besitzt sie zusätzlich eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität als Korrekturlesefunktion. Die E. coli polI und deren Klenow Fragment (Jacobsen, H. et al. (1974) Eur. J. Biochem. 45, 623-627) wurden vor der Einführung der Taq Polymerase für die PCR eingesetzt. Aufgrund ihrer geringen Thermostabilität sind sie jedoch weniger gut geeignet, da sie jeden Zyklus neu zugesetzt werden müssen. Die Tertiärstruktur des Klenow Fragmentes der E. coli polI ist seit 1983 bekannt (Brick, P. et al. (1983) J. Md. Biol. 166, 453-456, Ollis, D.L. et al. (1985) Nature 313, 762-766 und Beese, L.S. et al. (1993) Science 260, 352-355).

Die Tnc Polymerase wurde aus dem thermophilen Eubakterium *Thermotoga neapolitana* isoliert und später in E. coli kloniert. Die Aminosäuresequenz der Tnc Polymerase ist der *Thermotoga maritima* DNA Polymerase (Ultma™ Polymerase) ähnlich (persönliche Auskunft Dr. B. Frey). Sie weist hohe Thermostabilität, 5'-Nukleaseaktivität, 3'-5'-Exonukleaseaktivität und 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität auf. Ein Nachteil ist die geringere Polymerisationsrate verglichen mit der der Taq Polymerase. Die in der Aminosäuresequenz ähnliche Ultma™ Polymerase wird für die PCR verwendet, wenn hohe Genauigkeit benötigt wird. Von der Struktur der Tnc Polymerase ist bisher nur die Aminosäuresequenz bekannt (Boehringer Mannheim). Das Enzym ist jedoch homolog zur E. coli polI, so daß, obwohl die Tertiärstruktur nicht bekannt ist, die Möglichkeit des Homologiemodellings besteht.

Die Pfu Polymerase wurde aus dem hyperthermophilen, marinen Archäobakterium *Pyrococcus furiosus* isoliert. Sie weist hohe Thermostabilität (95% Aktivität nach einer Stunde bei 95°C), 3'-5'-Exonukleaseaktivität und 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität auf (Lundberg, K. S. et al. (1991) Gene 198, 1-6). Die Genauigkeit der DNA-Synthese ist ca. zehnmal höher als bei der Taq Polymerase. Sie wird für die PCR verwendet, wenn hohe Genauigkeit benötigt wird. Von der Struktur ist bisher nur die Aminosäuresequenz bekannt.

Die Pwo Polymerase (PCR Applications Manual (1995), Boehringer Mannheim GmbH, Biochemica, 28-32) wurde

ursprünglich aus dem hyperthermophilen Archäobakterium *Pyrococcus woesei* isoliert und später in *E. coli* kloniert. Das Enzym hat ein Molekulargewicht von etwa 90 kDa und ist als Monomer aktiv. Die Pwo Polymerase besitzt eine höhere Thermostabilität als die Taq Polymerase (Halbwertszeit > 2 Stunden bei 100°C), eine hoch prozessive 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität und eine hohe 3'-5'-Exonukleaseaktivität, wodurch die Genauigkeit der DNA-Synthese erhöht wird. Das Enzym hat keine 5'-Nukleaseaktivität. Die Polymerisationsrate (30 Nukleotide pro Sekunde) ist geringer als bei der Taq Polymerase. Das Enzym wird in der PCR eingesetzt, wenn hohe Genauigkeit gefordert ist. Die Genauigkeit der DNA-Synthese ist mehr als 10 mal höher als bei Verwendung der Taq Polymerase.

In die Aminosäuresequenz der Polymerasenchimären können weiterhin Histidin-tags oder andere Reinigungshilfen für die verbesserte Aufreinigung eingebaut sein.

Zum Einfügen einer 3'-5'-Exonukleaseaktivität in die Taq Polymerase gibt es hauptsächlich vier Verfahren, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

#### 1. Das Einfügen des 3'-5'-Exonukleasebereiches einer anderen DNA Polymerase durch Austausch eines Molekülbereiches der Taq Polymerase

Dieser Ansatz ist insbesondere geeignet, da die Taq Polymerase homolog zur *E. coli* polI ist, die aus funktionell und strukturell voneinander unabhängigen Domänen besteht (Joyce, C.M., und Steitz, T.A. (1987) *TIBS*, 12, 288-292) und als Modell für andere PNA Polymerasen dienen kann (Joyce, C.M. (1991) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1, 123-129). Geeignet für den Austausch sind DNA Polymerasen, bei denen eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität nachgewiesen ist, deren DNA-Sequenz bekannt ist und das für die 3'-5'-Exonukleaseaktivität kodierende Gen zugänglich ist. Für ein rationales Proteindesign anhand von Modellstrukturen ist es zusätzlich von Vorteil, daß der 3'-5'-Exonukleasebereich und der Polymerasebereich zur *E. coli* polI homolog ist. Der 3'-5'-Exonukleasebereich sollte sich vorzugsweise gut in die Struktur der *E. coli* polI einfügen und an den Polymerasebereich der Taq Polymerase anfügen. Eine aufgeklärte Tertiärstruktur mit zugänglichen Strukturdaten sowie hohe Thermostabilität des Proteins sind weitere Vorteile.

Folgende DNA Polymerasen sind daher beispielsweise geeignet:

##### a. *E. coli* polI

Die *E. coli* polI erfüllt, bis auf die Thermostabilität, alle oben aufgeführten Bedingungen. Die Tertiärstruktur des Klenow Fragmentes ist in der Brookhavendatenbank zugänglich und sie gehört, wie die Taq Polymerase, zur Familie A der DNA Polymerasen. Die Identität in der Aminosäuresequenz beträgt 32%. Bei Berücksichtigung der bekannten Domänenstruktur finden sich die größten Übereinstimmungen im N-terminalen und im C-terminalen Bereich der beiden Proteine (32% Identität in den 5'-Nukleasedomänen, 49% Identität in den Polymerasedomänen). Im Bereich der 3'-5'-Exonukleasedomäne weist die kürzere Taq Polymerase mehrere Deletionen auf (14% Identität in 3'-5'-Exonukleasedomäne und Zwischendomäne). Da die *E. coli* polI thermolabil ist und die Wechselwirkungen an der Grenzfläche zwischen den beiden Domänen im chimären Protein nicht mehr optimal sind, ist es wahrscheinlich, daß auch die Proteinchimäre geringerer Thermostabilität als die Taq Polymerase aufweist. Diese kann durch nachträgliche Modifizierung von Aminosäuren an der Grenzfläche behoben werden.

##### b. Thermostabile DNA Polymerasen

Von den thermostabilen DNA Polymerasen mit 3'-5'-Exonuklease, die heute zur PCR eingesetzt werden, scheinen die Pwo Polymerase, die Pfu Polymerase, die Vent<sup>TM</sup> Polymerase, die Tne Polymerase und die UITma<sup>TM</sup> Polymerase zur Kombination mit der Taq DNA Polymerase geeignet. Die Gene sind (über die Firma Boehringer Mannheim) zugänglich von der Pwo Polymerase und der Tne Polymerase. Die Pfu Polymerase ist erhältlich von Stratagene Inc. Für ein rationales Proteindesign ist die Tne Polymerase aufgrund ihrer Homologie zur Taq Polymerase und *E. coli* polI gut geeignet. Bei der Verwendung der Pfu Polymerase sind Planungen nur anhand von Aminosäuresequenzalignments unter Berücksichtigung bekannter konservierter, für die Funktion essentieller Aminosäuren und Motive möglich.

#### 2. Die Modifikation der Taq DNA Polymerase in der Zwischendomäne

Zum Einfügen einer 3'-5'-Exonukleaseaktivität müssen alle für die Aktivität essentiellen Aminosäuren in die Struktur eingefügt werden. Nach heutigem Kenntnisstand betrifft das besonders die drei Motive Exo I, Exo II und Exo III. Die essentiellen Motive müssen außerdem in geeigneter Art und Weise verknüpft werden, um in die für die Katalyse notwendige räumliche Lage gebracht zu werden.

Die Veränderung der Taq DNA Polymerase im Polymerasebereich ist ebenfalls möglich. Auch ein de novo Design von Polymerasen ist prinzipiell denkbar.

Die erfindungsgemäßen Chimären können weiterhin optimiert werden durch:

1. Entfernung der 5'-Nukleasedomäne (möglich auch proteolytisch) oder nachträgliche Inaktivierung der 5'-Nukleaseaktivität (beschrieben in Merckens, L. S. (1995) *Biochem. Biophys. Acta* 1264, 243-248)
2. Modifikation durch Punktmutationen oder Fragmentaustausch
3. Optimierung der Strukturen an den Grenzflächen der Chimären
4. Optimierung durch random Mutagenese und/oder random Rekombination mit anderen Polymerasegenen (molekulare Evolution).

Beispiele für erfindungsgemäße Polymerasenchimären sind die folgenden:



- Taq DNA Polymerase (M1-V307) E. coli DNA Polymerase (D355-D501) Taq DNA Polymerase (A406-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-K511) Taq DNA Polymerase (L416-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-H519) Taq DNA Polymerase (E424-E832); Punktmutation A643G; Ile 455 Val SEQ ID No.: 1
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-V536) Taq DNA Polymerase (L441-E832) 5
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-G544) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID No.: 2
- Taq DNA Polymerase (M1-P302) E. coli DNA Polymerase (K348-S365) Taq DNA Polymerase (A319-E347) E. coli DNA Poly (N450-T505) Taq DNA Polymerase (E410-E832);
- Taq DNA Polymerase (M1-V307) Tne DNA Polymerase (D323-D468) Taq DNA Polymerase (A406-E832); 10
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-1478) Taq DNA Polymerase (L416-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-E485) Taq DNA Polymerase (E424-E832); stille Mutation A1449C SEQ ID No.: 3
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-V502) Taq DNA Polymerase (L441-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-G510) Taq DNA Polymerase (V449-E832); stille Mutation C1767T SEQ ID No.: 4 15
- Taq DNA Polymerase (M1-P302) Tne DNA Polymerase (E316-D333) Taq DNA Polymerase (A319-E347) Tne DNA Polymerase (I381-M394) Taq DNA Polymerase (R362-L380) Tne DNA Polymerase (E415-T472) Taq DNA Polymerase (E410-E832);
- G308D/V310E/L352N/L356D/E401Y/R305D 20
- Taq DNA Polymerase (I-291) Pfu DNA Polymerase (V100-R346) Taq DNA Polymerase (E424-E832)
- Taq DNA Polymerase (I-291) Pfu DNA Polymerase (H103-S334) Taq DNA Polymerase (E424-E832); SEQ ID No.: 5
- Taq DNA Polymerase (I-291) Pfu DNA Polymerase (V100-F389) Taq DNA Polymerase (E424-E832)
- Taq DNA Polymerase (I-291) Pfu DNA Polymerase (V106-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID No.: 6 25
- Taq DNA Polymerase (I-291) Pfu DNA Polymerase (M1-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832).

Von den oben genannten Polymerasenchimären wurden die folgenden näher untersucht:

- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-H519) Taq DNA Polymerase (E424-E832); Punktmutation A643G; Ile 455 Val (Taq Ec1) SEQ ID No.: 1, 30
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-G544) Taq DNA Polymerase (V449-E832), (Taq Ec2) SEQ ID No.: 2
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-E485) Taq DNA Polymerase (E424-E832), stille Mutation A1449C (Taq Tne1) SEQ ID No.: 3 35
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-G510) Taq DNA Polymerase (V449-E832), stille Mutation C1767T (Taq Tne2) SEQ ID No.: 4
- Taq DNA Polymerase (I-291) Pfu DNA Polymerase (V100-R346) Taq DNA Polymerase (E424-E832), (Taq Pfu1) SEQ ID No.: 5 40
- Taq DNA Polymerase (I-291) Pfu DNA Polymerase (V100-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832), (Taq Pfu2) SEQ ID No.: 6.

Zur Auswahl geeigneter DNA Polymerasen werden multiple Aminosäuresequenzalignments verfügbarer Sequenzen von DNA Polymerasen und DNA bindenden Proteinen, zum Beispiel mit dem Programm GCG (Devereux et al., 1984, Nucl. Acids Res. 12, 387-395) erstellt. Zur Erstellung eines guten Alignments sind Sekundärstrukturvorhersagen, bekannte strukturbasierte Sequenzalignments, bekannte Motive und funktionell essentielle Aminosäuren sowie, phylogenetische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Bestehen die Proteine aus funktionell und strukturell unabhängigen Domänen, ist es sinnvoll, die Aminosäuresequenzalignments zunächst bezogen auf die einzelnen Domänen zu erstellen und erst danach zu einem vollständigen Sequenzalignments zusammenzufügen. 50

Werden homologe Sequenzen gefunden, deren Tertiärstruktur bekannt ist, so besteht die Möglichkeit, eine 3D-Modellstruktur aus dem homologen Protein abzuleiten. Zur Modellerstellung kann das Programm BRAGI (Reichelt und Schomburg, 1988, J. Mol. Graph. 6, 161-165) verwendet werden. Zur Energieminimierung der Strukturen einzelner Molekülbereiche sowie ganzer Moleküle kann das Programm AMBER (Weiner et al., 1984, J. Am. Chem. Soc. 106, 765-784) und zur Überprüfung der Güte des Modells, das Programm Procheck verwendet werden. Sind nur die  $\alpha$ -Koordinaten der Struktur des Ausgangsproteins erhältlich, so kann die Struktur, zum Beispiel mit dem Programm O (Jones et al., 1991, Acta Cryst. A47, 110-119), rekonstruiert werden. Des weiteren besteht die Möglichkeit, in der Proteindatenbank unzugängliche, jedoch bereits als Stereobild veröffentlichte,  $\alpha$ -Koordinaten, zu erhalten, indem das Stereobild eingescannt wird, die Koordinaten gepickt werden (zum Beispiel mit dem Programm Magick) und die z-Koordinaten berechnet werden (zum Beispiel mit dem Programm Stereo). Die Planung von Varianten kann anhand von Aminosäuresequenzalignments, anhand von 3D-Modellen oder anhand von experimentell ermittelten 3D-Strukturen erfolgen. 55

Die gentechnische Herstellung von Domänen austauschvarianten kann durch PCR-Mutagenese, nach der SOE-Methode (Horton et al. (1989) Gene 77, 61-68) oder nach der modifizierten Methode (siehe Schema unter Beispiele) mit Hilfe chemisch synthetisierter Oligodesoxynukleotide erfolgen. Die jeweiligen DNA-Fragmente werden auf einem Agarosegel aufgetrennt, isoliert und in den Ausgangsvektor ligiert. Als Ausgangsvektoren können für E. coli pUC Derivate mit geeigneten Promotoren verwendet werden wie pTE, pTaq, pPL, Bluescript. Die Plasmid-DNA wird in einen E. coli Stamm transformiert, zum Beispiel XL1-Blue, einige Klone werden gepickt und deren Plasmid-DNA isoliert. Möglich ist aber auch, die Verwendung anderer Stämme wie z. B. Nova Blue, BL21(DE), MC1000 etc. Selbstverständlich ist es 65

auch möglich, in anderen Organismen zu klonieren wie in Hefe-, Pflanzen-, Säugerzellen. Durch Restriktionsanalyse wird eine Vorauswahl an Klönen getroffen, deren Plasmid-DNA im modifizierten Bereich sequenziert wird.

Die Genexpression der Zielproteine kann bei vielen Plasmiden, zum Beispiel pBtaq, durch IPTG induziert werden. Bei der Herstellung vieler verschiedener Varianten ist es sinnvoll, ein universelles Aufreinigungsverfahren zu etablieren. Hierfür ist die Affinitätschromatographie an Ni-NTA (nickel-nitrilotriacetic acid) Agarose gut geeignet, die nach dem Anhängen eines His-Tags an das Protein, zum Beispiel durch PCR, verwendet werden kann. Die Proteinkonzentrationen können mit dem Protein Assay ESL (Boehringer Mannheim) bestimmt werden und kontaminierende Nebenaktivitäten der Präparationen wie für die kommerziell erhältliche Taq Polymerase (Boehringer Mannheim) beschrieben. Zur weiteren Charakterisierung der Varianten werden Polymerase-, Exonukleaseaktivitäts- und Thermostabilitätstests durchgeführt, sowie das jeweilige Temperaturoptimum bestimmt. Die Polymeraseaktivitäten der Chimären können in nichtradioaktiven Testsystemen, zum Beispiel durch Bestimmung, der Einbaurate von Dig-dUTP in DNase aktivierte Kalbshymus-DNA, oder in radioaktiven Testsystemen, zum Beispiel durch Bestimmung der Einbaurate von  $\alpha$ - $^{32}$ PdCTP in M13 mp9 ss-DNA, ermittelt werden. Zur Bestimmung der Temperaturoptima der Polymeraseaktivität der Chimären wird die Polymerasereaktion bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt und es werden die Spezifischen Aktivitäten berechnet. Zur Bestimmung der Thermostabilitäten werden die Restaktivitäten, d. h. Prozent der Ausgangsaktivität ohne Hitzebehandlung, nach Hitzebehandlung ermittelt. Die 3'-5'-Exonukleaseaktivität kann durch den Abbau eines 5'-Dig-markierten Primers, der an einen DNA-Matrizenstrang annealt, von seinem 3'-Ende her, gezeigt werden. Die Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (proof-reading) kann gezeigt werden, indem falschgepaarte (mismatched) 5'-Dig-markierte Primer, die in der Erkennungssequenz eines Restriktionsenzymes (z. B. Eco RI) an einen Matrizenstrang annealen, verlängert werden. Nur bei einer Korrektur der Fehlpaarung durch das Enzym, ist eine Spaltung mit dem Restriktionsenzym möglich. Die Prozessivität kann durch Einsatz der Varianten in der PCR untersucht werden. Ist das Enzym nicht thermostabil genug für den Einsatz in der PCR, so kann eine PCR beim Temperaturoptimum als Verlängerungstemperatur unter sukzessiver Enzymzugabe durchgeführt werden. Die Exonukleaseaktivität der Chimären kann in einem radioaktiven Testsystem bestimmt werden. Dazu wurde eine bestimmte Menge der Chimären-Polymerasen (i. d. Regel 2.5 U) bei unterschiedlichen Temperaturen für 4 Stunden mit markierter DNA (5  $\mu$ g [ $^3$ H] DNA in den jeweiligen Testpuffern) inkubiert. Gegebenenfalls wurden dNTPs in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt (0-0.2 mM). Nach Abstoppen der Reaktion wird die Freisetzung an radioaktiv markierten Nukleotiden bestimmt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist desweiteren die DNA-Sequenz der oben beschriebenen Polymerasenchimären. Insbesondere sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung die DNA-Sequenzen der SEQ.ID.No.: 1-6. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind desweiteren die Aminosäuresequenzen der oben beschriebenen Polymerase-Chimäre. Insbesondere sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Aminosäuresequenzen der SEQ.ID.No: 7-12.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Vektoren, die die obengenannten DNA Sequenzen enthalten. Ein bevorzugter Vektor ist pBTaq (Plasmid pBtaq4\_oligo 67 (Villbrandt (1995), Dissertation, TU Braunschweig)). Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die E. coli Stämme, insbesondere der Stamm Escherichia coli XL1-Blue, die den Vektor, der das Polymerase-Chimäre-Gen trägt, enthalten. Folgende Stämme wurden bei der DSM hinterlegt, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Mascheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig:

- E. coli XL1 Blue  $\times$  pBTaqEc1: TaqEc1 DSM No. 12 053
- E. coli XL1 Blue  $\times$  pBTaqTne1: TaqTne1 DSM No. 12 050
- E. coli XL1 Blue  $\times$  pBTaqTne2: TaqTne2 DSM No. 12 051
- E. coli XL1 Blue  $\times$  pBTaqPfu1: TaqPfu1 DSM No. 12 052.

Die erfindungsgemäßen Polymerasenchimären eignen sich insbesondere für die Amplifikation von DNA-Fragmenten, z. B. für die Polymerase-Ketten-Reaktion. Eine weitere Anwendung ist beispielsweise die Sequenzierung von DNA-Fragmenten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Kit zur Amplifikation von DNA-Fragmenten, der eine erfindungsgemäße Polymerasenchimäre enthält.

#### Kurze Beschreibung der Abbildungen

##### Abb. 1:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-H519) Taq DNA Polymerase (E424-E832): Punktmutation A643G; Ile455Val SEQ. ID No.: 1; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 7.

##### Abb. 2:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-G544) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID, No.: 2; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 8.

##### Abb. 3:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-E485) Taq DNA Polymerase (E424-E832); stille Mutation A1449C SEQ ID No.: 3; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 9.

##### Abb. 4:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-GS10) Taq DNA Polymerase (V449-E832); stille Mutation C1767T SEQ ID No.: 4; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 10.

##### Abb. 5:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (H103-S334) Taq DNA Polymerase (E424-E832); SEQ ID No.: 5; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 11.

##### Abb. 6:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (V100-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID No.: 6; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 12.

**Abb. 7:**

Aufreinigung der Domänen austauschvariante TaqEc1 an Ni-NTA-Agarose Analyse auf einem mit Coomassieblau angefärbten 8%igen Polyacrylamidgel.

Bahnen 1, 8: Proteinmolekulargewichtsmarker Broad Range (200 kDa, 116,25 kDa, 97,4 kDa, 66,2 kDa, 45 kDa, 31 kDa)

Bahn 2: lösliche Proteine

Bahn 3: Säulendurchlauf

Bahn 4: Waschfraktion Puffer B

Bahn 5: Waschfraktion Puffer A

Bahnen 6, 7: Eluatfraktionen Puffer C

Proteinausbeute (OD<sub>220</sub>) etwa 7 mg.

**Abb. 8:**

Bestimmung der Proteinreinheit: SDS-PAGE, Phast-System (10-15%); Silberfärbung MW: Proteinmolekulargewichtsmarker; NHis-TaqPol: Taq DNA Polymerase mit N-terminalem His-Taq; TaqEc1, TaqTnc1, TaqTnc2: Domänen austauschvarianten.

**Abb. 9:**

Spezifische Aktivitäten der Domänen austauschvarianten bei verschiedenen Temperaturen.

**Abb. 10:**

Test der Domänen austauschvarianten in der PCR unter sukzessiver Enzymzugabe, Extension bei 72°C.

Lambda-DNA (links): Größe der Zielsequenz = 500 bp,

Plasmid pa (rechts): Größe der Zielsequenz = 250 bp

Bahn 1: Taq DNA Polymerase (Fa. BM), 100 ng, 5 Units

Bahn 2: Domänen austauschvariante TaqEc1, 500 ng, 1,25 Units/Zyklus.

Bahn 3: Domänen austauschvariante TaqTnc1, 50 ng, 3,6 Units/Zyklus

Bahn 4: Domänen austauschvariante TaqTnc2, 50 ng, 3,5 Units/Zyklus

III: DNA-Längenstandard III (Fa. BM)

VI: DNA-Längenstandard VI (Fa. BM).

Ergebnis: Beim Einsatz der Domänen austauschvariante TaqTnc2 entstanden PCR-Produkte der richtigen Größe.

**Abb. 11:**

Test der Domänen austauschvarianten in der PCR unter sukzessiver Enzymzugabe, Extension bei 55°C.

Lambda-DNA (links): Größe der Zielsequenz = 500 bp

Plasmid pa (rechts): Größe der Zielsequenz = 250 bp

Bahn 1: Domänen austauschvariante TaqEc1, 500 ng, 6 Units/Zyklus

Bahn 2: Domänen austauschvariante TaqTnc1, 50 ng, 7,5 Units/Zyklus

III: DNA-Längenstandard III (Fa. BM)

VI: DNA-Längenstandard VI (Fa. BM).

Ergebnis: Beim Einsatz der Domänen austauschvariante TaqEc1 entstanden PCR-Produkte der richtigen Größe.

**Abb. 12:**

3'-5'-Exonuklease-Test Variante TaqEc1, Inkubation bei 72°C, Primer P1.

**Abb. 13:**

3'-5'-Exonuklease-Test - Variante TaqEc1, Inkubation bei 50°C, Primer P1 (links), Primer P2 (rechts).

**Abb. 14:**

Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung - Variante TaqEc1 (3'-mismatch primer correction assay)

(-): ohne Restriktionsenzymverdau

(+): Restriktionsenzymverdau mit Eco RI.

**Abb. 15:**

Schematische Darstellung

Abbau von Primern am 3'-Ende (3'-5' exonuclease assay) und Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (3'-mismatch primer correction assay).

**Abb. 16:**

Schematische Darstellung: Vereinfachtes Ablaufschema, Abbau von Primern am 3'-Ende und Korrektur von 3'-mismatched Primern und Verlängerung.

## Beispiel 1

## Konstruktion und Klonierung

## Etablierung eines universellen Aufreinigungsverfahrens

Zur Vereinheitlichung des Aufreinigungsprotokolls der Domänen austauschvarianten wurde die Affinitätschromatographie an Ni-NTA (nickel-nitrilotriacetic acid) Agarose verwendet. Dazu war es notwendig, vor der Herstellung der Proteinvarianten, ein His-Taq an die/in die Taq DNA Polymerase an-/einzufügen. Geplant und hergestellt wurden zwei verschiedene His-Taq-Varianten im Plasmid Pbiaq4\_oligo67 (Boehringer Mannheim). Die Variante NHis-TaqPol enthält ein N-terminales His-Taq, eine Enterokinasespaltstelle, um das His-Taq gegebenenfalls abzuspalten und ein Epitop zum Nachweis der His-Taq-Proteine mit Antikörpern (Quiagen). Sie wurde durch PCR von der EcoRI-Site bis zur PstI-Site hergestellt. Bei der N-terminalen Proteinsequenzierung konnten von der Variante NHis-TaqPol die zwanzig N-terminalen Aminosäuren als richtig bestätigt werden.

## Sequenz: NHis-TaqPol

EcoRI      Codon aus TaqPol

5' G AA TTC ATG AGG GGC TCG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GCT GCT GAC GAT GAC GAT AAA ATG AGG GGC  
3'

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp Lys Met Arg Gly

MRGS-His epitope [Met-Arg-Gly-Ser-(His)<sub>6</sub>]      Enterokinase [(Asp)<sub>4</sub>-Lys-X]

SEQ ID No.: 13: 5' G AA TTC ATG AGG GGC TCG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GCT  
GCT GAC GAT GAC GAT AAA ATG AGG GGC 3'

SEQ ID No.: 14: Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp Lys Met  
Arg Gly

Die Variante 5DHis-TaqPol enthält ein His-Taq in einem flexiblen Loop der 5' Nukleasedomäne, zwischen Glydn 79 und Glycin 80 der Taq DNA Polymerase und wurde durch PCR-Mutagenese, von der EcoRI-Site bis zur PstI-Site, hergestellt.

## Sequenz: 5DHis-TaqPol

SEQ ID No.: 15

SEQ ID No.: 16

5' GAG GCC TAC GGG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GGG TAC AAG GCG 3'  
Glu Ala Tyr Gly His His His His His His Gly Tyr Lys Ala

Die Korrektheit der Plasmid-DNA im jeweils modifizierten Bereich der beiden neuen Gene wurde durch DNA-Sequenzierung bestätigt. Beide modifizierten Gene wurden unter gleichen Bedingungen und in gleicher Höhe wie das Ausgangsprotein ohne His-Taq exprimiert, konnten gut über Ni-NTA-Agarose aufgereinigt werden und verhielten sich in der Standard-PCR wie die Taq Polymerase ohne His-Taq. Für die Aufreinigung der Domänen austauschvarianten wurde das N-terminale His-Taq verwendet.

## Aminosäuresequenzalignments

Zur Planung der Domänen austauschvarianten wurden folgende Aminosäuresequenzalignments erstellt:

1. Tne-, E. coli I- und Taq DNA Polymerase
2. Pfu-, E. coli I- und Taq DNA Polymerase
3. Multiple Aminosäuresequenzalignments von DNA Polymerasen.

Die Alignments wurden bezogen auf einzelne Molekülbereiche (Domänen) mit dem Programm GCG erstellt und unter Berücksichtigung bekannter Sekundärstrukturen, Motive und essentieller Aminosäuren und unter Verwendung des

strukturbasierten Sequenzalignments der Sequenzen der 3'-5' Exonukleasedomäne des Klenow Fragmentes mit der entsprechenden Domäne der Taq DNA Polymerase (Abb. 2d in Kim et al. (1995) Nature 376; 612-616) zu dem vollständigen Sequenzalignments zusammengefügt.

Zur Auswahl der Ausgangsstruktur des Klenow Fragmentes für das Homologiemodelling wurden die damals zugänglichen Strukturen der E. coli DNA Polymerase I mit dem Programm Bragi im RMS-Fit verglichen: Klenow Fragment - dCMP Komplex (PDB-code: 1dpl), 2,8 Å (1987), Klenow Fragment - dCTP-Komplex (PDB-code: 1kfd) 3,9 Å (1993) und Klenow Fragment, D355A - DNA-Komplex (PDB-code: 1kln) 3,2 Å (1994).

Ausgewählt wurde die Struktur Klenow Fragment (PDB-code: 1kln). In den zwei Bereichen, in den Koordinaten fehlten, wurden zwei Loops eingebaut (Programm Bragi) und energieminiert (Programm Amber). Die Güte der Proteinstruktur wurde überprüft (Programm Procheck).

#### Erstellung von 3D-Modellen

Für den Molekülbereich der Taq DNA Polymerase, der die Aminosäuren 292-832 umfaßt, wurde ein 3D-Modell in Homologie zur Struktur des Klenow Fragmentes (PDB-code: 1kln) mit dem Programm Bragi erstellt. Die Modellierung umfaßte Aminosäureaustausche, Einführung von Insertionen und Deletionen, Energieminimierung der neuen Loopbereiche und Energieminimierung des gesamten Moleküls (Programm Amber).

Die Struktur der Taq DNA Polymerase war zum Zeitpunkt der Modellierungsarbeiten schon veröffentlicht, jedoch noch nicht in der Proteindatenbank zugänglich. Zur Erstellung eines Modells der Zwischendomäne der Taq DNA Polymerase, die der 3'-5' Exonukleasedomäne des Klenow Fragmentes entspricht (Aminosäuren 292-423) wurde ein Stereobild (Abb. 2c in Kim et al. (1995) Nature 376; 612-616) eingescannt, die ( $\alpha$ -Koordinaten am Bildschirm (jeweils x- und y-Koordinaten für das linke und rechte Bild) gepickt (Programm Magick, (John Cristy, E. I. du Pont De Nemours and Company Incorporated)), die z-Koordinaten berechnet (Programm Stereo, (Collaborative Computational Project, Number 4 (1994) Acta Cryst. D50, 763-763)), die Proteinhauptkette unter Erzeugung eines poly-Alanins rekonstruiert (Programm O), Aminosäureaustausche durchgeführt (Programm Bragi) und eine Energieminimierung des gesamten Moleküls durchgeführt (Programm Amber). Das Modell der Aminosäurereste 292-423 (s. o.) wurde an das Modell der Polymerasedomäne (Aminosäuren 424-832) (s. o.) unter Berücksichtigung der Strukturalignments der Taq DNA Polymerase mit dem Klenow Fragment (Abb. 2b und 2c in Kim et al. (1995) Nature 376; 612-616) angefügt. Die gesamte Modellstruktur wurde energieminiert (Programm Amber) und die Güte der Modellstruktur überprüft (Programm Procheck, (Laskowski, R., A., et al. (1993) J. Appl. Cryst 26, 283-291)).

Von der Tne DNA Polymerase (Reste 297-893) wurde ein 3D-Modell in Homologie zur Struktur des Klenow Fragmentes (PDB-code: 1kln) erstellt. Die Modellierung umfaßte Aminosäureaustausche, Einführung von Insertionen und Deletionen (Programm Bragi), Energieminimierung der neuen Loopbereiche, Energieminimierung des gesamten Moleküls (Programm Amber) und Überprüfung der Güte der Modellstruktur (Programm Procheck).

Es wurden 20 Proteinvarianten geplant.

Bei Verwendung der F. coli polI und der Tne Polymerase anhand der erstellten 3D-Strukturmodelle, bei Verwendung der Pfu Polymerase anhand der erstellten Aminosäurealignments.

#### Gentechnische Herstellung oder Domänenaustauschvarianten

Das N-terminale His-Taq wurde durch PCR eingefügt und die Domänenaustauschvarianten wurden nach der modifizierten SOE-Methode (Horton et al. (1987) Gene 77, 61-68), dargestellt im Schema, mit Hilfe chemisch synthetisierter Oligodesoxynukleotide hergestellt.

Die jeweiligen DNA-Fragmente wurden auf einem Agarosegel aufgetrennt, mit dem QIAquick Gel Extraction Kit (Firma Qiagen) nach dem mitgelieferten Protokoll isoliert und bei den PCR-Reaktionen I bis IV in der nachfolgenden PCR-Reaktion eingesetzt oder bei der PCR-Reaktion V mit den beiden Restriktionsenzymen, deren Erkennungssequenz sich in den flankierenden Primern befanden (Eco RI und Pst I) nachgeschritten. Die Ligation von DNA-Fragmenten und die Herstellung und Transformation von kompetenten XL1-Blue E. coli-Zellen durch Elektroporation erfolgte wie von Villbrandt (1995, Dissertation, TU Braunschweig) beschrieben. Es wurden einige Klone gepickt und deren Plasmid-DNA mit dem QIAprep Spin Plasmid Kit (Firma Qiagen) nach dem mitgelieferten Protokoll isoliert. Mikrobiologische Arbeitstechniken und die Rezepturen zur Herstellung von Flüssig- bzw. Plattenmedien sowie das Anlegen von Glycerinkulturen wurden, wie im Handbuch von Sambrook et al., (1989, Molecular cloning - a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York) beschrieben, durchgeführt. Die Domänenaustauschvarianten konnten in gleicher Höhe wie das Ausgangsprotein exprimiert werden.

#### Beispiel 2

##### Aufreinigung (für eine Chimäre)

##### Aufreinigung der Domänenaustauschvarianten

Alle Domänenaustauschvarianten wurden nach dem gleichen Protokoll aus Escherichiacoli XL1-Blue isoliert. Die Fermentation erfolgte im 1-Liter-Maßstab in LB-Medium/100 mg/ml Ampicillin/12,5 mg/ml Tetracyclin/1 mM IPTG bei 37°C für 16 Stunden. Die Zellen wurden abzentrifugiert, in 20 ml Lysispuffer (50 mM Tris-HCL, pH, 8,5, 10 mM 2-Mercaptoethanol, 1 mM PMSF) aufgenommen, bei -70°C für mindestens 16 Stunden eingefroren und 10 Minuten mit Ultraschall behandelt. Die Zelltrümmer wurden abzentrifugiert und der sterilt filtrierte Überstand auf eine Ni-NTA (nikel-nitrilotriacetat add)-Agarose-Säule (Qiagen) mit einem Säulenvolumen von 3,5 ml ( $r = 0,65$  cm,  $h = 2,7$  cm) aufgetragen. Es wurde mit 40 ml Puffer A (20 mM Tris-HCL, pH 8,5, 100 mM KCl, 20 mM Imidazol, 10 mM 2-Mercaptoet-

hanol, 10% (v/v) Glycerin), anschließend mit 10 ml Puffer B (20 mM Tris-HCl, pH 8,5, 1 M KCl, 20 mM Imidazol, 10 mM 2-Mercaptoethanol, 10% (v/v) Glycerin) und nochmals mit 10 ml Puffer A gewaschen. Die Elution erfolgte mit 15 ml Puffer C (20 mM Tris-HCl, pH 8,5, 100 mM KCl, 100 mM Imidazol, 10 mM 2-Mercaptoethanol, 10% (v/v) Glycerin). Die Flußrate betrug 0,5 ml/Minute und die Fraktionsgröße 10 ml bei den Waschfraktionen und 1 ml bei den Elutionfraktionen. Die vereinigten Fraktionen wurden gegen Lagerpuffer (20 mM Tris-HCl, pH 8,6, 100 mM KCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0,5% Tween 20, 50% Glycerin) dialysiert und 200 µg/ml Gelatine sowie Nonidet P40 in einer Endkonzentration von 0,5% zugesetzt. Die Proteinlösungen wurden bei -20°C aufbewahrt. Die Analyse der Aufreinigung der Domänenaustauschvariante TaqIc1 an Ni-NTA-Agarose wird in **Abb. 7** gezeigt.

#### Bestimmung der Proteinkonzentration

Die Proteinkonzentrationen wurden durch Messung der OD<sub>280</sub> und mit dem Protein Assay ESL (Boehringer Mannheim) bestimmt. **Abb. 8** zeigt die Bestimmung der Proteinreinheit: SDS-PAGE, Phast-System (10-15%); Silberfärbung.

#### Beispiel 3

##### Temperaturoptimum der Polymeraseaktivität der Chimären

Die Polymeraseaktivitäten der Chimären wurden in einem nicht-radioaktiven Testsystem bestimmt. Zum Abgleich der Werte wurde ein radioaktives Testsystem verwendet. Beim nicht-radioaktiven Testsystem wurde die Einbaurate von Dig-dUTP in DNase aktivierte Kalbsthymus-DNA bestimmt. Ein 50 µl Testmix enthielt 5 µl Puffermix (500 mM Tris-HCl, 150 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 mM KCl, 70 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM 2-Mercaptoethanol, pH 8,5), je 100 µM dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 36 nM Dig-dUTP (Boehringer Mannheim), 12 µg Kalbsthymus-DNA (DNase aktiviert), 10 µg Rinderseerumalbumin und 2 µl chimäres Enzym, oder 0,02 Units Taq Polymerase, (Boehringer Mannheim), als Referenz in Verdünnungspuffer (20 mM Tris-HCl, pH 8,0, 100 mM KCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 µg/ml Gelatine, 0,5% Tween 20, 0,5% Nonidet P40, 50% Glycerin). Die Inkubation der Reaktionsansätze erfolgte für 30 Minuten bei verschiedenen Temperaturen. Die Reaktionen wurden auf Eis abgestoppt. Je 5 µl der Reaktionsansätze wurden in weiße membranbeschichtete Mikrotiterplatten (Pall BioSupport, SM04SBWP) pipettiert und 10 Minuten bei 70°C gebacken. Die Membran der Mikrotiterplatte wurde unter Verwendung der zugehörigen Absaugwanne (Pall BioSupport wie folgt behandelt: 100 µl Puffer 1 (1%iges Blocking Reagenz (Boehringer Mannheim) in 0,1 M Maleinsäure, 0,15 M NaCl, pH 7,5) auftragen, zwei Minuten inkubieren, durchsaugen, einmal wiederholen; 100 µl Puffer 2 (1 : 10 000 verdünnter Anti-Dig-AP-Fab-Fragment Antikörpern (Boehringer Mannheim) in Puffer 1) auftragen, zwei Minuten inkubieren, durchsaugen, einmal wiederholen; 200 µl Puffer 3 (Puffer 1 mit 0,3% Tween 20) unter Vakuum auftragen, einmal wiederholen; 200 µl Puffer 4 (0,1 M Tris-HCl, 0,1 M NaCl, 50 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 9,5) unter Vakuum auftragen; 50 µl Puffer 5 (1 : 100 verdünntes CSPD (Boehringer Mannheim) in Puffer 4) auftragen, fünf Minuten inkubieren, durchsaugen. Die Proben wurden im Luminometer (Microlumar LB 96P, Berthold oder Wallac Micro Beta Trilux) vermessen.

Beim radioaktiven Testsystem wurde die Einbaurate von α-<sup>32</sup>P]dCTP in 1 µg M13 mp9 ss-DNA bestimmt. Ein 50 µl Testmix enthielt 5 µl Puffermix (670 mM Tris-HCl, 59 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM 2-Mercaptoethanol, 2% Tesit, 2 mg/ml Gelatine, pH 8,8), je 10 µM dATP, dGTP, dTTP, 5 µM CTP, 0,1 µCi [α-<sup>32</sup>P]dCTP, 1 µg M13 mp 9 ss-DNA annealed mit 0,3 µg M13-Primer und 1 µl chimäres Enzym, oder 0,01 Units Taq Polymerase (Boehringer Mannheim), als Referenz in Verdünnungspuffer (20 mM Tris-HCl, pH 8,0, 100 mM KCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 µg/ml Gelatine, 0,5% Tween 20, 0,5% Nonidet P40, 50% Glycerin). Zur Herstellung der DNA-Primermischung wurden 277,2 µg M13 mp9 ss-DNA (Boehringer Mannheim) und 156 µg M13-Sequenzierprimer (17 mer) für 30 Minuten auf 55°C erhitzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur abgekühlt. Die Inkubation der Reaktionsansätze erfolgte für 30 Minuten bei 65°C. Die Reaktionen wurden auf Eis abgestoppt. Je 25 µl der Reaktionslösungen wurden entnommen und in 250 µl 10% Trichloressigsäure (TCA)/0,01 M Natriumpyrophosphat (PPi) pipettiert, durchmischt und 30 Minuten auf Eis inkubiert. Die Proben wurden über vorgewässerten GFC-Filtern (Whatman) abgesaugt, die Reaktionsgefäße mit 5% TCA/PPi ausgewaschen und die Filter mindestens dreimal mit derselben Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wurden die Filter in 5 ml Szintillationsflüssigkeit im β-Counter vermessen. Die Enzymproben wurden in Enzymverdünnungspuffer verdünnt. Von den Verdünnungen wurde jeweils 1 µl eingesetzt. Es wurden Doppel- oder Dreifachbestimmungen vorgenommen. Als Referenz wurde die Taq DNA Polymerase der Firma Boehringer Mannheim verwendet.

Eine Einheit (Unit) ist definiert als die Enzymmenge, die notwendig ist, um 10 nM Deoxyribonukleotidtriphosphat in säurefällbare DNA bei 65°C in 30 Minuten einzubauen. Zur Ermittlung der Standardwerte wurden je 2 µl der Gesamt-mischung auf einen trockenen Filter pipettiert und getrocknet. Der Null-Wert wurde ermittelt, indem Proben ohne Enzym mitinkubiert und identisch gewaschen wurden.

Die Bestimmung der Temperaturoptima erfolgte mit dem nicht-radioaktiven DNA Polymerasetest bei verschiedenen Temperaturen.

Spezifische Aktivitäten bei verschiedenen Temperaturen

Enzym	Temperatur [°C]					
	25	37	50	60	72	80
TaqPol (BM)	0,0	0,0	5764,4	8489,1	50000,0	57986,1
NHis-TaqPol	0,0	0,0	5616,1	12165,2	60843,7	74784,4
TaqEc1	704,9	10353,4	50066,5	41034,4	2677,5	1016,2
TaqTne1	0,0	2559,4	15967,0	18900,4	1100,0	0,0
TaqTne2	747,2	5180,2	23549,6	30627,3	64139,1	28727,4

Beispiel 4

Temperaturstabilität der Polymeraseaktivität der Chimären

Die Bestimmung der Thermostabilität erfolgte durch Erhitzen der Reaktionsansätze auf 80°C und 95°C für jeweils eine, drei oder sechs Minuten mit anschließender Bestimmung der Restaktivitäten mit dem nicht-radioaktiven DNA Polymerasetest (siehe Abb. 9).

Tabelle

Restaktivitäten [Prozent der Ausgangsaktivität ohne Hitzebehandlung] bei 72°C der Taq DNA Polymerase (TaqPol), der Taq DNA Polymerase mit HisTaq (HHis-TaqPol) und der drei Domänenaustauschvarianten (TaqEc1, TaqTne1, TaqTne2) nach der Hitzebehandlung (Einbau von Dig-dUTP in DNase aktivierte Kalbsthymus-DNA)

Enzym	1 Min 80°C	3 Min 80°C	6 Min 80°C	1 Min 95°C	3 Min 95°C	6 Min 95°C
TaqPol	100	100	100	100	100	100
NHis-TaqPol	100	100	100	100	100	100
TaqEc1	0	0	0	0	0	0
TaqTne1	16	0	0	0	0	0
TaqTne2	100	100	100	92	0	0

Beispiel 5

PCR unter sukzessiver Enzymzugabe

Die Polymerasenchimären wurden in der PCR unter sukzessiver Enzymzugabe getestet. Die Extension erfolgte bei 72°C (Abb. 10) und bei 55°C (Abb. 11). Der Reaktionsansätze mit einem Reaktionsvolumen von 100 µl enthielten jeweils 1 ng Lambda-DNA oder pλ-Plasmid-DNA (T.a. BM), je 1 µM Primer (25-mer), je 200 µM jedes dNTP's und Standard-PCR-Puffer mit MgCl<sub>2</sub> (Boehringer Mannheim). Die Reaktionsbedingungen waren:

Für Extension bei 72°C: 1 Minute 94°C/30 Sekunden 50°C/1 Minute 72°C//125 Zyklen, 2 Minuten 94°C vor und 7 Minuten 72°C nach der PCR-Reaktion. Die Zugabe von 0,5 µl der Domänenaustauschvarianten pro Zyklus erfolgte jeweils bei 50°C.

Für Extension bei 55°C: 1 Minute 95°C/30 Sekunden 50°C/1 Minute 55°C//25 Zyklen, 2 Minuten 95°C vor und 7 Minuten 55°C nach der PCR-Reaktion. Die Zugabe von 0,5 µl der Domänenaustauschvarianten pro Zyklus erfolgte jeweils bei 50°C.

Beispiel 6

3'-5' Exonuklease-Test – Variante TaqEc1

Die Proben wurden mit einem 5'-Dig-markierten Primer, der an einen DNA-Matrizenstrang annealt, in Abwesenheit von Nukleotiden inkubiert. Ein 10 µl Testmix enthält 1 µl Puffer (100 mM Tris-HCL, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 500 mM KCl, 0,1 mg/ml Gelatine, pH 8,3), 1 µl Enzym TaqEc1 (500 Einheiten/µl), 1 pMol Matrizenstrang (50mer, siehe Schema) und je 500 fMol 5'-Dig-markierten Primer P1 (matched, 23mer, siehe Schema) oder P2 (mismatched, 23mer, siehe Schema). Die Inkubation der Reaktionsansätze erfolgte bei 50°C mit unterschiedlicher Inkubationsdauer. Die DNA-Fragmente



wurden auf einem 12,5%igen Acrylamidgel (SequaGel-Kit, Firma Medco) aufgetrennt und durch Kontaktblot auf eine Nylonmembran (Boehringer Mannheim) übertragen. Die Nylonmembran wurde wie folgt behandelt: 100 ml Puffer 1 (1%iges Blocking Reagenz (Boehringer Mannheim) in 0,1 M Maleinsäure, 0,15 M NaCl, pH 7,5), 30 Minuten Inkubation; 100 ml Puffer 2 (1 : 10 000 verdünnter Anti-Dig-AP-Fab-Fragment Antikörper (Boehringer Mannheim) in Puffer 1), 30 Minuten Inkubation; je 135 ml Puffer 3 (Puffer 1 mit 0,3% Tween 20), dreimal für 30 Minuten waschen; 50 ml Puffer 4 (0,1 M Tris-HCl, 0,1 M NaCl, 50 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 9,5), 5 Minuten Inkubation; 50 ml Puffer 5 (1 : 1000 verdünntes CPD-Star (Boehringer Mannheim) in Puffer 4), 5 Minuten Inkubation. Die Nylonmembran wurde auf Watman-Papier getrocknet und zur Chemilumineszenz-Detektion für 30 bis 60 Minuten auf einem Chemilumineszenzfilm (Boehringer Mannheim) exponiert. Beim Vorhandensein einer 3'-5' Exonuklease wird der Abbau des Primer am 3'-Ende sichtbar (siehe Abbildungen). Als Negativkontrolle wurde die Taq Polymerase mit HisTaq (NHIS-TaqPol), und als Positivkontrolle die UITma DNA Polymerase verwendet. Bei beiden Kontrollenzymen erfolgte die Inkubation der Reaktionsansätze bei 72°C. Für die UITma DNA Polymerase wurde der vom Hersteller angegebene Reaktionspuffer verwendet. **Abb. 12 und 13** zeigen, den 3'-5'-Exonuklease-Test-Variante TaqEc1.

#### Beispiel 7

Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung – Variante TaqEc1 (3'-mismatch primer correction assay)

Dig-markierte Primer, die an einen Matrizenstrang (50 mer, siehe Schema) annealen wurden in vier verschiedenen Experimenten verlängert. Primer waren ein matched Primer (P1, 23 mer, siehe Schema) und zwei verschiedene mismatched Primer (P2, P3, 23 mer, siehe Schema), die in der Erkennungssequenz des Restriktionsenzymis Eco RI annealen. Ein 20 µl Testmix enthielt 1 µl Puffer (100 mM Tris-HCl, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 500 mM KCl, 0,1 mg/ml Gelatine, pH 8,3), 1 µl Enzym TaqEc1 (500 Einheiten/µl), je 10 µM dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 1 pMol Matrizenstrang und je 500 fMol 5'-Dig-markierten Primer P1 (matched) oder P2 (mismatched) oder P3 (mismatched). Die Reaktionsansätze wurden für 60 Minuten bei 50°C inkubiert und danach für 5 Minuten bei 95°C erhitzt. Je 10 µl wurden entnommen und mit je 10 Einheiten Eco RI für 30 Minuten bei 37°C gespalten. Die DNA-Fragmente wurden auf einem 12,5%igen, Acrylamidgel (SequaGel-Kit, Firma Medco) aufgetrennt und durch Kontaktblot auf eine Nylonmembran (Boehringer Mannheim) übertragen. Die Nylonmembran wurde wie oben beschrieben behandelt und für 30 bis 60 Minuten auf einem Chemilumineszenzfilm (Boehringer Mannheim) exponiert. Bei der Verwendung des matched Primer resultiert der Verdau mit Eco RI in einem 28 bp und einem 18 bp Fragment. Die mismatched Primer liefern dieses Ergebnis nur dann, wenn mismatched Nukleotide durch matched Nukleotide ersetzt werden (siehe **Abb. 14**).

## SEQUENZPROTOKOLL

## (1) ALLGEMEINE ANGABEN:

## (i) ANMELDER:

- (A) NAME: Boehringer Mannheim GmbH  
(B) STRASSE: Sandhoferstr. 116  
(C) ORT: Mannheim  
(E) LAND: DE  
(F) POSTLEITZAHL: 68305  
(G) TELEFON: 06217595482  
(H) TELEFAX: 06217594457

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Polymerasenchimaeren

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 14

## (iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk  
(B) COMPUTER: IBM PC compatible  
(C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS  
(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2733 Basenpaare  
(B) ART: Nucleotid  
(C) STRANGFORM: Einzelstrang  
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC 60  
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC 120 45  
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG 180  
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC 240 50  
GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG 300  
GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGA CTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG 360 55  
GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420

## DE 198 10 879 A R

	AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA	480
	GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC	540
5	ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCC ACCAGTGGGC CGACTACCGG	600
	GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG	660
10	GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG	720
	CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG	780
15	GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG	840
	CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC	900
20	GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA TGAAGAAACA	960
	CTGAAAGCGT GGATTGCGAA GCTGGAAAAA GCGCCGGTAT TTGCATTTGA TACCGAAACC	1020
25	GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC	1080
	GTAGCGGCAT ATATTCCGGT TGCTCATGAT TATCTTGATG CGCCCGATCA AATCTCTCGC	1140
30	GAGCGTGCAC TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCGGG	1200
	CAAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAACTACG GCATTGAACT GCGTGGGATT	1260
35	GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCCTACATT CTCAATAGCG TTGCCGGGCG TCACGATATG	1320
	GACAGCCTCG CGGAACGTTG GTTGAAGCAC AAAACCATCA CTTTTGAAGA GATTGCTGGT	1380
	AAAGGCAAAA ATCAACTGAC CTTTAACCAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCGG ACGTTACGCC	1440
40	GCCGAAGATG CAGATGTCAC CTTGCAGTTG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAAA	1500
	CACGAGAGGC TCCTTTGGCT TTACCGGGAG GTGGAGAGGC CCCTTTCCGC TGTCTGGCC	1560
45	CACATGGAGG CCACGGGGGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC TCAGGGCCTT GTCCCTGGAG	1620
	GTGGCCGAGG AGGTGCCCCG CCTCGAGGCC GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC	1680
50	AACCTCAACT CCCGGGACCA GCTGGAAAGG GTCCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC	1740
	ATCGGCAAGA CGGAGAAGAC CGGCAAGCGC TCCACCAGCG CCGCCGTCCT GGAGGCCCTC	1800
55	CGCGAGGCCC ACCCATCGT GGAGAAGATC CTGCAGTACC GGGAGCTCAC CAAGCTGAAG	1860
	AGCACCTACA TTGACCCTT GCCGGACCTC ATCCACCCCA GGACGGGCGG CCTCCACACC	1920
60	CGCTTCAACC AGACGGCCAC GGCCACGGGC AGGCTAAGTA GCTCCGATCC CAACCTCCAG	1980

65

AACATCCCCG TCCGCACCCC GCTTGGGCAG AGGATCCGCC GGGCCTTCAT CGCCGAGGAG	2040	
GGGTGGCTAT TGGTGGCCCT GGACTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCACCTC	2100	5
TCCGGCGACG AGAACCTGAT CCGGGTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA CACGGAGACC	2160	
GCCAGCTGGA TGTTCGGCGT CCCCCGGGAG GCCGTGGACC CCCTGATGCG CCGGGCGGCC	2220	10
AAGACCATCA ACTTCGGGGT CCTCTACGGC ATGTCGGCCC ACCGCCTCTC CCAGGAGCTA	2280	
GCCATCCCTT ACGAGGAGGC CCAGGCCTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG	2340	15
GTGCGGGCCT GGATTGAGAA GACCCTGGAG GAGGGCAGGA GGCGGGGGTA CGTGGAGACC	2400	
CTCTTCGGCC GCCGCCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCC GGTGAAGAG CGTGCGGGAG	2460	20
GCGGCCGAGC GCATGGCCTT CAACATGCCC GTCCAGGGCA CCGCCGCCGA CCTCATGAAG	2520	
CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCCAGGCTG GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG	2580	25
GTCCACGACG AGCTGCTCCT CGAGGCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG	2640	
GCCAAGGAGG TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG	2700	30
ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA	2733	

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2733 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	
ATGCTACCGC TATTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	50
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240	55
GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG	300	
GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG	360	60

# DE 198 10 879 A

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65

GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420  
 AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480  
 GACCTTTIACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540  
 ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600  
 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660  
 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720  
 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780  
 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840  
 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC 900  
 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA TGAAGAAACA 960  
 CTGAAAGCGT GGATTGCGAA GCTGGAAAAA GCGCCGGTAT TTGCATTGTA TACCGAAACC 1020  
 GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC 1080  
 GTAGCGGCAT ATATTCGGGT TGCTCATGAT TATCTTGATG CGCCCGATCA AATCTCTCGC 1140  
 GAGCGTGCAC TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCGGG 1200  
 CAAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAACTACG GCATTGAACT GCGTGGGATT 1260  
 GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCCTACATT CTCAATAGCG TTGCCGGGCG TCACGATATG 1320  
 GACAGCCTCG CGGAACGTTG GTTGAAGCAC AAAACCATCA CTTTGAAGA GATTGCTGGT 1380  
 AAAGGCAAAA ATCAACTGAC CTTTAACCAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCGG ACGTTACGCC 1440  
 GCCGAAGATG CAGATGTCAC CTTGCAGTTG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAAA 1500  
 CACAAAGGGC CGTTGAACGT CTTGAGAAT ATCGAAATGC CGCTGGTGCC GGTGCTTTCA 1560  
 CGCATTGAAC GTAACGGTGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC TCAGGGCCTT GTCCCTGGAG 1620  
 GTGGCCGAGG AGATCGCCCG CCTCGAGGCC GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC 1680  
 AACCTCAACT CCCGGGACCA GCTGGAAAGG GTCCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC 1740  
 ATCGGCAAGA CGGAGAAGAC CGGCAAGCGC TCCACCAGCG CCGCCGTCCT GGAGGCCCTC 1800  
 CGCGAGGCCC ACCCCATCGT GGAGAAGATC CTGCAGTACC GGGAGCTCAC CAAGCTGAAG 1860  
 AGCACCTACA TTGACCCCTT GCCGGACCTC ATCCACCCCA GGACGGGCCG CCTCCACACC 1920

CGCTTCAACC AGACGGCCAC GGCCACGGGC AGGCTAAGTA GCTCCGATCC CAACCTCCAG	1980	
AACATCCCCG TCCGCACCCC GCTTGGGCAG AGGATCCGCC GGGCCTTCAT CGCCGAGGAG	2040	5
GGGTGGCTAT TGGTGGCCCT GGACTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCACCTC	2100	
TCCGGCGACG AGAACCTGAT CCGGGTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA CACGGAGACC	2160	10
GCCAGCTGGA TGTTCGGCGT CCCCCGGGAG GCCGTGGACC CCCTGATGCG CCGGGCGGCC	2220	
AAGACCATCA ACTTCGGGGT CCTCTACGGC ATGTCGGCCC ACCGCCTCTC CCAGGAGCTA	2280	15
GCCATCCCTT ACGAGGAGGC CCAGGCCTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG	2340	
GTGCGGGCCT GGATTGAGAA GACCCTGGAG GAGGGCAGGA GGCGGGGGTA CGTGGAGACC	2400	20
CTCTTCGGCC GCCGCCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCC GGGTGAAGAG CGTGCGGGAG	2460	
GCGGCCGAGC GCATGGCCTT CAACATGCCC GTCCAGGGCA CCGCCGCCGA CCTCATGAAG	2520	25
CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCCAGGCTG GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG	2580	
GTCCACGACG AGCTGGTCCT CGAGGCCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG	2640	30
GCCAAGGAGG TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG	2700	
ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA	2733	35

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2727 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	50
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	55
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240	
GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG	300	60

5 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG 360  
 GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420  
 AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480  
 10 GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540  
 ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600  
 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660  
 15 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720  
 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780  
 20 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840  
 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC 900  
 25 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA CCTGGTGGAA 960  
 TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT TCGCCATAGA TCTTGAGACG 1020  
 30 TCTTCCCTCG ATCCTTTCGA CTGCGACATT GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG 1080  
 GAAGCGTACT ACATACCACT CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT 1140  
 35 CTGAAAAAGC TAAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTTG 1200  
 AAATTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC TCACTTCGAC 1260  
 40 ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA AGTTCAATCT GGACGATCTC 1320  
 GCATTGAAAT TTCTGGATA CAAAATGACC TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT 1380  
 45 CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT 1440  
 GAAGATGCCG ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAAACT CCACGAGGAG 1500  
 AGGCTCCTTT GGCTTTACCG GGAGGTGGAG AGGCCCCCTT CCGCTGTCCT GGCCACATG 1560  
 50 GAGGCCACGG GGGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG CTTGTCCCT GGAGGTGGCC 1620  
 GAGGAGATCG CCCGCTCGA GGCCGAGGTC TTCCGCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC 1680  
 55 AACTCCCGGG ACCAGCTGGA AAGGGTCCTC TTTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC 1740  
 AAGACGGAGA AGACCGCAA GCGCTCCACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG 1800  
 60 GCCCACCCEA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT GAAGAGCACC 1860



TACATTGACC CCTTGCCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG GCCGCCTCCA CACCCGCTTC	1920	
AACCAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC	1980	5
CCCGTCCGCA CCCCCTTTGG GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG	2040	
CTATTGGTGG CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC	2100	10
GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA GACCGCCAGC	2160	
TGGATGTTGG GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTTGA TGCGCCGGGC GGCCAAGACC	2220	15
ATCAACTTCG GGGTCCTCTA CGGCATGTCG GCCCACC GCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC	2280	
CCTTACGAGG AGGCCAGGC CTTATTGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG	2340	20
GCCTGGATTG AGAAGACCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GTACGTGGA GACCCTCTTC	2400	
GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGGTGA AGAGCGTGCG GGAGGCGGCC	2460	25
GAGCGCATGG CCTTCAACAT GCCCGTCCAG GGCACCGCCG CCGACCTCAT GAAGCTGGCT	2520	
ATGGTGAAGC TCTTCCCCAG GCTGGAGGAA ATGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC	2580	30
GACGAGCTGG TCCTCGAGGC CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG	2640	
GAGGTCATGG AGGGGGTGTA TCCCCTGGCC GTGCCCTTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG	2700	35
GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA	2727	

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2727 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	55
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240	60

	GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGCCG	300
	GGCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG	360
5	GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC	420
	AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA	480
10	GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC	540
	ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG	600
15	GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG	660
	GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG	720
20	CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG	780
	GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG	840
25	CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC	900
	GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA CCTGGTGGA	960
30	TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT TCGCCATAGA TCTTGAGACG	1020
	TCTTCCCTCG ATCCTTTCGA CTGCGACATT GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG	1080
35	GAAGCGTACT ACATACCACT CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT	1140
	CTGAAAAAGC TAAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTG	1200
40	AAATTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC TCACTTCGAC	1260
	ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA AGTTCAATCT GGACGATCTC	1320
45	GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAAATGACC TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT	1380
	CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT	1440
50	GAAGATGCAG ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAAACT CCACGAGGCA	1500
	GATCTGGAGA ACGTGTTCTA CAAGATAGAA ATGCCTCTTG TGAGCGTGET TGCACGGATG	1560
55	GAACTGAACG GTGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG CTTGTCCCT GGAGGTGGCC	1620
	GAGGAGATCG CCCGCCTCGA GGCCGAGGTC TTCCGCCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC	1680
60	AACTCCCGGG ACCAGCTGGA AAGGGTCCTC TTTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC	1740
	AAGACGGAGA AGACCGGCAA GCGCTCTACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG	1800

GCCCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT GAAGAGCACC	1860	
TACATTGACC CCTTGCCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG GCCGCCTCCA CACCCGCTTC	1920	5
AACCAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC	1980	
CCCGTCCGCA CCCCCGTTGG GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG	2040	10
CTATTGGTGG CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC	2100	
GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA GACCGCCAGC	2160	15
TGGATGTTTG GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTGA TGCGCCGGGC GGCCAAGACC	2220	
ATCAACTTCG GGGTCCTCTA CGGCATGTG GCCCACCGCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC	2280	
CCTTACGAGG AGGCCAGGC CTTTATTGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG	2340	20
GCCTGGATTG AGAAGACCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GTTACGTGGA GACCCTCTTC	2400	
GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGGTGA AGAGCGTGCG GGAGGCGGCC	2460	25
GAGCGCATGG CTTCAACAT GCCCGTCCAG GGCACCGCCG CCGACCTCAT GAAGCTGGCT	2520	
ATGGTGAAGC TCTTCCCCAG GCTGGAGGAA ATGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC	2580	30
GACGAGCTGG TCCTCGAGGC CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCCG GCTGGCCAAG	2640	
GAGGTCATGG AGGGGGTGTA TCCCCTGGCC GTGCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG	2700	35
GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA	2727	

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2850 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	55
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	60

GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC 240  
 GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG 300  
 5 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG 360  
 GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420  
 10 AGCCTGGCCA AGAAGGCCGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480  
 GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540  
 15 ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600  
 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660  
 20 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720  
 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780  
 25 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840  
 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC 900  
 30 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCATCCA GCAGTTGTGG ACATCTTCGA ATACGATATT 960  
 CCATTTGCAA AGAGATACCT CATCGACAAA GGCCTAATAC CAATGGAGGG GGAAGAAGAG 1020  
 35 CTAAAGATTG TTGCCTTCGA TATAGAAACC CTCTATCACG AAGGAGAAGA GTTTGGAAAA 1080  
 GGCCCAATTA TAATGATTAG TTATGCAGAT GAAAATGAAG CAAAGGTGAT TACTTGAAAA 1140  
 40 AACATAGATC TTCCATACGT TGAGGTTGTA TCAAGCGAGA GAGAGATGAT AAAGAGATTT 1200  
 CTCAGGATTA TCAGGGAGAA GGATCCTGAC ATTATAGTTA CTTATAATGG AGACTCATTC 1260  
 45 GACTTCCCAT ATTTAGCGAA AAGGGCAGAA AACTTGGGA TTAAATTAAC CATTGGAAGA 1320  
 GATGGAAGCG AGCCCAAGAT GCAGAGAATA GGCGATATGA CGGCTGTAGA AGTCAAGGGA 1380  
 AGAATACATT TCGACTTGTA TCATGTAATA ACAAGGACAA TAAATCTCCC AACATACACA 1440  
 50 CTAGAGGCTG TATATGAAGC AATTTTGGGA AAGCCAAAGG AGAAGGTATA CGCCGACGAG 1500  
 ATAGCAAAAG CCTGGGAAAG TGGAGAGAAC CTTGAGAGAG TTGCCAAATA CTCGATGGAA 1560  
 55 GATGCAAAGG CAACTTATGA ACTCGGAAA GAATTCCTTC CAATGGAAAT TCAGCTTTCA 1620  
 GAGAGGCTCC TTTGGCTTTA CCGGGAGGTG GAGAGGCCCC TTTCCGCTGT CCTGGCCCAC 1680  
 60 ATGGAGGCCA CGGGGGTGCG CCTGGACGTG GCCTATCTCA GGGCCTTGTC CCTGGAGGTG 1740

65

GCCGAGGAGA TCGCCCGCCT CGAGGCCGAG GTCTTCCGCC TGGCCGGCCA CCCCTTCAAC	1800	
CTCAACTCCC GGGACCAGCT GGAAAGGGTC CTCTTTGACG AGCTAGGGCT TCCCGCCATC	1860	5
GGCAAGACGG AGAAGACCGG CAAGCGCTCC ACCAGCGCCG CCGTCCTGGA GGCCCTCCGC	1920	
GAGGCCCACC CCATCGTGGA GAAGATCCTG CAGTACCGGG AGCTCACCAA GCTGAAGAGC	1980	10
ACCTACATTG ACCCCTTGCC GGACCTCATC CACCCAGGA CGGGCCGCCT CCACACCCGC	2040	
TTCAACCAGA CGGCCACGGC CACGGGCAGG CTAAGTAGCT CCGATCCCAA CCTCCAGAAC	2100	
ATCCCCGTCC GCACCCCGCT TGGGCAGAGG ATCCGCCGGG CCTTCATCGC CGAGGAGGGG	2160	15
TGGCTATTGG TGGCCCTGGA CTATAGCCAG ATAGAGCTCA GGGTGCTGGC CCACCTCTCC	2220	
GGCGACGAGA ACCTGATCCG GGTCTTCCAG GAGGGGCGGG ACATCCACAC GGAGACCGCC	2280	20
AGCTGGATGT TCGGCGTCCC CCGGGAGGCC GTGGACCCCC TGATGCGCCG GGCGGCCAAG	2340	
ACCATCAACT TCGGGTCCCT CTACGGCATG TCGGCCCACC GCCTCTCCA GGAGCTAGCC	2400	25
ATCCCTTACG AGGAGGCCCA GGCCTTCATT GAGCGCTACT TTCAGAGCTT CCCCAGGTG	2460	
CGGGCCTGGA TTGAGAAGAC CCTGGAGGAG GGCAGGAGGC GGGGGTACGT GGAGACCTC	2520	30
TTCGGCCGCC GCCGCTACGT GCCAGACCTA GAGGCCCGGG TGAAGAGCGT GCGGGAGGCG	2580	
GCCGAGCGCA TGGCCTTCAA CATGCCCGTC CAGGGCACCG CCGCCGACCT CATGAAGCTG	2640	35
GCTATGGTGA AGCTCTTCCC CAGGCTGGAG GAAATGGGGG CCAGGATGCT CCTTCAGGTC	2700	
CACGACGAGC TGGTCCTCGA GGCCCCAAAA GAGAGGGCGG AGGCCGTGGC CCGGCTGGCC	2760	40
AAGGAGGTCA TGGAGGGGGT GTATCCCCTG GCCGTGCCCC TGGAGGTGGA GGTGGGGATA	2820	
GGGGAGGACT GGCTCTCCGC CAAGGAGTGA	2850	45

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2949 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC 60  
 ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC 120  
 5 TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG 180  
 GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC 240  
 10 GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG 300  
 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG 360  
 15 GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420  
 AGCCTGGCCA AGAAGGCCGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480  
 20 GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540  
 ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600  
 25 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660  
 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720  
 30 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780  
 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840  
 35 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CTCCTCCAC 900  
 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCGTTAGA GAACATCCAG CAGTTGTGGA CATCTTCGAA 960  
 40 TACGATATTC CATTTGCAAA GAGATACCTC ATCGACAAAAG GCCTAATACC AATGGAGGGG 1020  
 GAAGAAGAGC TAAAGATTCT TGCCTTCGAT ATAGAAACCC TCTATCACGA AGGAGAAGAG 1080  
 TTTGGAAAAG GCCCAATTAT AATGATTAGT TATGCAGATG AAAATGAAGC AAAGGTGATT 1140  
 45 ACTTGGAAAA ACATAGATCT TCCATACGTT GAGGTTGTAT CAAGCGAGAG AGAGATGATA 1200  
 AAGAGATTTT TCAGGATTAT CAGGGAGAAG GATCCTGACA TTATAGTTAC TTATAATGGA 1260  
 50 GACTCATTCG ACTTCCCATA TTTAGCGAAA AGGGCAGAAA AACTTGGGAT TAAATTAACC 1320  
 ATGGAAGAG ATGGAAGCGA GCCCAAGATG CAGAGAATAG GCGATATGAC GGCTGTAGAA 1380  
 55 GTCAAGGGAA GAATACATT TCGACTTGTAT CATGTAATAA CAAGGACAAT AAATCTCCCA 1440  
 ACATACACAC TAGAGGCTGT ATATGAAGCA ATTTTTGGAA AGCCAAAGGA GAAGGTATAC 1500  
 60 GCCGACGAGA TAGCAAAAGC CTGGGAAAGT GGAGAGAACC TTGAGAGAGT TGCCAAATAC 1560

65

TCGATGGAAG ATGCAAAGGC AACTTATGAA CTCGGGAAAG AATTCCTTCC AATGGAAATT	1620	
CAGCTTTCAA GATTAGTTGG ACAACCTTTA TGGGATGTTT CAAGGTCAAG CACAGGGAAC	1680	5
CTTGTAAGAGT GGTTCCTTACT TAGGAAAGCC TACGAAAGAA ACGAAGTAGC TCCAAACAAG	1740	
CCAAGTGAAG AGGAGTATCA AAGAAGGCTC AGGGAGAGCT ACACAGGTGG ATTTCGTGCGC	1800	10
CTGGACGTGG CCTATCTCAG GGCCTTGTCCT CTGGAGGTGG CCGAGGAGAT CGCCCGCCTC	1860	
GAGGCCGAGG TCTTCCGCCT GGCCGGCCAC CCCTTCAACC TCAACTCCCG GGACCAGCTG	1920	15
GAAAGGGTCC TCTTTGACGA GCTAGGGCTT CCCGCCATCG GCAAGACGGA GAAGACCGGC	1980	
AAGCGCTCCA CCAGCGCCGC CGTCCTGGAG GCCCTCCGCG AGGCCACCC CATCGTGGAG	2040	20
AAGATCCTGC AGTACCGGGA GCTCACCAAG CTGAAGAGCA CCTACATTGA CCCCTTGCCG	2100	
GACCTCATCC ACCCCAGGAC GGGCCGCCTC CACACCCGCT TCAACCAGAC GGCCACGGCC	2160	25
ACGGGCAGGC TAAGTAGCTC CGATCCCAAC CTCCAGAACA TCCCCGTCCG CACCCCGCTT	2220	
GGGCAGAGGA TCCGCCGGGC CTTTCATCGCC GAGGAGGGGT GGCTATTGGT GGCCCTGGAC	2280	30
TATAGCCAGA TAGAGCTCAG GGTGCTGGCC CACCTCTCCG GCGACGAGAA CCTGATCCGG	2340	
GTCTTCCAGG AGGGGCGGGA CATCCACACG GAGACCGCCA GCTGGATGTT CGGCGTCCCC	2400	35
CGGGAGGCCG TGGACCCCTT GATGCGCCGG GCGGCAAGA CCATCAACTT CGGGGTCTC	2460	
TACGGCATGT CGGCCCACCG CCTCTCCCAG GAGCTAGCCA TCCCTTACGA GGAGGCCCCAG	2520	40
GCCTTCATTG AGCGCTACTT TCAGAGCTTC CCCAAGGTGC GGGCCTGGAT TGAGAAGACC	2580	
CTGGAGGAGG GCAGGAGGCG GGGGTACGTG GAGACCCTCT TCGGCCGCCG CCGCTACGTG	2640	45
CCAGACCTAG AGGCCCCGGT GAAGAGCGTG CGGGAGGCGG CCGAGCGCAT GGCCTTCAAC	2700	
ATGCCCCTCC AGGGCACCGC CGCCGACCTC ATGAAGCTGG CTATGGTGAA GCTCTTCCCC	2760	50
AGGCTGGAGG AAATGGGGGC CAGGATGCTC CTTCAGGTCC ACGACGAGCT GGTCTTCGAG	2820	
GCCCCAAAAG AGAGGGCGGA GGCCGTGGCC CGGCTGGCCA AGGAGGTCAT GGAGGGGGTG	2880	55
TATCCCCTGG CCGTGCCCTT GGAGGTGGAG GTGGGGATAG GGGAGGACTG GCTCTCCGCC	2940	
AAGGAGTGA	2949	60



## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 910 Aminosäuren  
 (B) ART: Aminosäure  
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang  
 (D) TOPOLOGIE: linear

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp  
 1 5 10 15  
 Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu  
 20 25 30  
 Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys  
 25 35 40 45  
 Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe  
 30 50 55 60  
 Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile  
 65 70 75 80  
 Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly  
 85 90 95  
 Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln  
 100 105 110  
 Leu Ala Leu Ile Lys Glu Leu Val Asp Leu Leu Gly Leu Ala Arg Leu  
 115 120 125  
 Glu Val Pro Gly Tyr Glu Ala Asp Asp Val Leu Ala Ser Leu Ala Lys  
 130 135 140  
 Lys Ala Glu Lys Glu Gly Tyr Glu Val Arg Ile Leu Thr Ala Asp Lys  
 145 150 155 160  
 Asp Leu Tyr Gln Leu Leu Ser Asp Arg Ile His Val Leu His Pro Glu  
 165 170 175  
 Gly Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Trp Leu Trp Glu Lys Tyr Gly Leu Arg  
 180 185 190  
 Pro Asp Gln Trp Ala Asp Tyr Arg Ala Leu Thr Gly Asp Glu Ser Asp  
 195 200 205

Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu	
210						215					220					
Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg	5
225					230					235					240	
Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu	10
				245					250					255		
Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	15
			260					265					270			
Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala	
	275						280					285				
Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu	20
	290					295					300					
Leu	Glu	Ser	Pro	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Val	Thr	Ile	Leu	Asp	Glu	Glu	Thr	25
305					310					315					320	
Leu	Lys	Ala	Trp	Ile	Ala	Lys	Leu	Glu	Lys	Ala	Pro	Val	Phe	Ala	Phe	30
				325					330					335		
Asp	Thr	Glu	Thr	Asp	Ser	Leu	Asp	Asn	Ile	Ser	Ala	Asn	Leu	Val	Gly	
			340					345					350			
Leu	Ser	Phe	Ala	Ile	Glu	Pro	Gly	Val	Ala	Ala	Tyr	Ile	Pro	Val	Ala	35
		355					360					365				
His	Asp	Tyr	Leu	Asp	Ala	Pro	Asp	Gln	Ile	Ser	Arg	Glu	Arg	Ala	Leu	40
	370					375					380					
Glu	Leu	Leu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Asp	Glu	Lys	Ala	Leu	Lys	Val	Gly	45
385					390					395					400	
Gln	Asn	Leu	Lys	Tyr	Asp	Arg	Gly	Ile	Leu	Ala	Asn	Tyr	Gly	Ile	Glu	
				405					410					415		
Leu	Arg	Gly	Ile	Ala	Phe	Asp	Thr	Met	Leu	Glu	Ser	Tyr	Ile	Leu	Asn	50
			420					425					430			
Ser	Val	Ala	Gly	Arg	His	Asp	Met	Asp	Ser	Leu	Ala	Glu	Arg	Trp	Leu	55
		435					440					445				
Lys	His	Lys	Thr	Ile	Thr	Phe	Glu	Glu	Ile	Ala	Gly	Lys	Gly	Lys	Asn	60
	450					455					460					
Gln	Leu	Thr	Phe	Asn	Gln	Ile	Ala	Leu	Glu	Glu	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ala	
465					470					475					480	

# DE 198 10 879 A

	Ala	Glu	Asp	Ala	Asp	Val	Thr	Leu	Gln	Leu	His	Leu	Lys	Met	Trp	Pro	
					485					490					495		
5	Asp	Leu	Gln	Lys	His	Glu	Arg	Leu	Leu	Trp	Leu	Tyr	Arg	Glu	Val	Glu	
				500					505					510			
10	Arg	Pro	Leu	Ser	Ala	Val	Leu	Ala	His	Met	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Arg	
			515					520					525				
	Leu	Asp	Val	Ala	Tyr	Leu	Arg	Ala	Leu	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Glu	Glu	
15		530					535					540					
	Val	Ala	Arg	Leu	Glu	Ala	Glu	Val	Phe	Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	
	545					550				555						560	
20	Asn	Leu	Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu	Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	
					565					570					575		
25	Gly	Leu	Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu	Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	
				580					585					590			
	Ser	Ala	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	
30			595					600					605				
	Lys	Ile	Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr	Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	
	610						615					620					
35	Asp	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro	Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	
	625					630					635					640	
40	Arg	Phe	Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	
					645					650					655		
	Pro	Asn	Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg	Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	
45				660					665					670			
	Arg	Arg	Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	
			675					680					685				
50	Tyr	Ser	Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu	Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	
	690						695					700					
55	Asn	Leu	Ile	Arg	Val	Phe	Gln	Glu	Gly	Arg	Asp	Ile	His	Thr	Glu	Thr	
	705					710					715					720	
	Ala	Ser	Trp	Met	Phe	Gly	Val	Pro	Arg	Glu	Ala	Val	Asp	Pro	Leu	Met	
60					725					730					735		
	Arg	Arg	Ala	Ala	Lys	Thr	Ile	Asn	Phe	Gly	Val	Leu	Tyr	Gly	Met	Ser	
				740					745					750			

Ala	His	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	Ala	Ile	Pro	Tyr	Glu	Glu	Ala	Gln		
		755					760					765					
Ala	Phe	Ile	Glu	Arg	Tyr	Phe	Gln	Ser	Phe	Pro	Lys	Val	Arg	Ala	Trp		5
	770					775					780						
Ile	Glu	Lys	Thr	Leu	Glu	Glu	Gly	Arg	Arg	Arg	Gly	Tyr	Val	Glu	Thr		10
785					790					795					800		
Leu	Phe	Gly	Arg	Arg	Arg	Tyr	Val	Pro	Asp	Leu	Glu	Ala	Arg	Val	Lys		15
			805						810					815			
Ser	Val	Arg	Glu	Ala	Ala	Glu	Arg	Met	Ala	Phe	Asn	Met	Pro	Val	Gln		
		820						825					830				
Gly	Thr	Ala	Ala	Asp	Leu	Met	Lys	Leu	Ala	Met	Val	Lys	Leu	Phe	Pro		20
	835					840						845					
Arg	Leu	Glu	Glu	Met	Gly	Ala	Arg	Met	Leu	Leu	Gln	Val	His	Asp	Glu		25
	850				855						860						
Leu	Val	Leu	Glu	Ala	Pro	Lys	Glu	Arg	Ala	Glu	Ala	Val	Ala	Arg	Leu		
865					870					875					880		30
Ala	Lys	Glu	Val	Met	Glu	Gly	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Val	Pro	Leu	Glu		
			885					890						895			
Val	Glu	Val	Gly	Ile	Gly	Glu	Asp	Trp	Leu	Ser	Ala	Lys	Glu				35
		900						905					910				

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 910 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Met	Arg	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His	Ala	Ala	Asp	Asp	Asp	Asp		55
1				5					10					15			
Lys	Met	Arg	Gly	Met	Leu	Pro	Leu	Phe	Glu	Pro	Lys	Gly	Arg	Val	Leu		60
			20					25					30				
Leu	Val	Asp	Gly	His	His	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Phe	His	Ala	Leu	Lys		65
		35					40					45					

# DE 198 10 879 A

Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe  
 50 55 60  
 5 Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile  
 65 70 75 80  
 10 Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly  
 85 90 95  
 15 Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln  
 100 105 110  
 Leu Ala Leu Ile Lys Glu Leu Val Asp Leu Leu Gly Leu Ala Arg Leu  
 115 120 125  
 20 Glu Val Pro Gly Tyr Glu Ala Asp Asp Val Leu Ala Ser Leu Ala Lys  
 130 135 140  
 25 Lys Ala Glu Lys Glu Gly Tyr Glu Val Arg Ile Leu Thr Ala Asp Lys  
 145 150 155 160  
 30 Asp Leu Tyr Gln Leu Leu Ser Asp Arg Ile His Val Leu His Pro Glu  
 165 170 175  
 Gly Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Trp Leu Trp Glu Lys Tyr Gly Leu Arg  
 180 185 190  
 35 Pro Asp Gln Trp Ala Asp Tyr Arg Ala Leu Thr Gly Asp Glu Ser Asp  
 195 200 205  
 40 Asn Leu Pro Gly Val Lys Gly Ile Gly Glu Lys Thr Ala Arg Lys Leu  
 210 215 220  
 45 Leu Glu Glu Trp Gly Ser Leu Glu Ala Leu Leu Lys Asn Leu Asp Arg  
 225 230 235 240  
 Leu Lys Pro Ala Ile Arg Glu Lys Ile Leu Ala His Met Asp Asp Leu  
 245 250 255  
 50 Lys Leu Ser Trp Asp Leu Ala Lys Val Arg Thr Asp Leu Pro Leu Glu  
 260 265 270  
 55 Val Asp Phe Ala Lys Arg Arg Glu Pro Asp Arg Glu Arg Leu Arg Ala  
 275 280 285  
 60 Phe Leu Glu Arg Leu Glu Phe Gly Ser Leu Leu His Glu Phe Gly Leu  
 290 295 300  
 Leu Glu Ser Pro Tyr Asp Asn Tyr Val Thr Ile Leu Asp Glu Glu Thr  
 305 310 315 320

Leu Lys Ala Trp Ile Ala Lys Leu Glu Lys Ala Pro Val Phe Ala Phe  
325 330 335

Asp Thr Glu Thr Asp Ser Leu Asp Asn Ile Ser Ala Asn Leu Val Gly  
340 345 350

Leu Ser Phe Ala Ile Glu Pro Gly Val Ala Ala Tyr Ile Pro Val Ala  
355 360 365

His Asp Tyr Leu Asp Ala Pro Asp Gln Ile Ser Arg Glu Arg Ala Leu  
370 375 380

Glu Leu Leu Lys Pro Leu Leu Glu Asp Glu Lys Ala Leu Lys Val Gly  
385 390 395 400

Gln Asn Leu Lys Tyr Asp Arg Gly Ile Leu Ala Asn Tyr Gly Ile Glu  
405 410 415

Leu Arg Gly Ile Ala Phe Asp Thr Met Leu Glu Ser Tyr Ile Leu Asn  
420 425 430

Ser Val Ala Gly Arg His Asp Met Asp Ser Leu Ala Glu Arg Trp Leu  
435 440 445

Lys His Lys Thr Ile Thr Phe Glu Glu Ile Ala Gly Lys Gly Lys Asn  
450 455 460

Gln Leu Thr Phe Asn Gln Ile Ala Leu Glu Glu Ala Gly Arg Tyr Ala  
465 470 475 480

Ala Glu Asp Ala Asp Val Thr Leu Gln Leu His Leu Lys Met Trp Pro  
485 490 495

Asp Leu Gln Lys His Lys Gly Pro Leu Asn Val Phe Glu Asn Ile Glu  
500 505 510

Met Pro Leu Val Pro Val Leu Ser Arg Ile Glu Arg Asn Gly Val Arg  
515 520 525

Leu Asp Val Ala Tyr Leu Arg Ala Leu Ser Leu Glu Val Ala Glu Glu  
530 535 540

Ile Ala Arg Leu Glu Ala Glu Val Phe Arg Leu Ala Gly His Pro Phe  
545 550 555 560

Asn Leu Asn Ser Arg Asp Gln Leu Glu Arg Val Leu Phe Asp Glu Leu  
565 570 575

Gly Leu Pro Ala Ile Gly Lys Thr Glu Lys Thr Gly Lys Arg Ser Thr  
580 585 590

# DE 198 10 879 A

Ser Ala Ala Val Leu Glu Ala Leu Arg Glu Ala His Pro Ile Val Glu  
 595 600 605  
 5 Lys Ile Leu Gln Tyr Arg Glu Leu Thr Lys Leu Lys Ser Thr Tyr Ile  
 610 615 620  
 10 Asp Pro Leu Pro Asp Leu Ile His Pro Arg Thr Gly Arg Leu His Thr  
 625 630 635 640  
 Arg Phe Asn Gln Thr Ala Thr Ala Thr Gly Arg Leu Ser Ser Ser Asp  
 15 645 650 655  
 Pro Asn Leu Gln Asn Ile Pro Val Arg Thr Pro Leu Gly Gln Arg Ile  
 660 665 670  
 20 Arg Arg Ala Phe Ile Ala Glu Glu Gly Trp Leu Leu Val Ala Leu Asp  
 675 680 685  
 25 Tyr Ser Gln Ile Glu Leu Arg Val Leu Ala His Leu Ser Gly Asp Glu  
 690 695 700  
 Asn Leu Ile Arg Val Phe Gln Glu Gly Arg Asp Ile His Thr Glu Thr  
 30 705 710 715 720  
 Ala Ser Trp Met Phe Gly Val Pro Arg Glu Ala Val Asp Pro Leu Met  
 725 730 735  
 35 Arg Arg Ala Ala Lys Thr Ile Asn Phe Gly Val Leu Tyr Gly Met Ser  
 740 745 750  
 40 Ala His Arg Leu Ser Gln Glu Leu Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln  
 755 760 765  
 Ala Phe Ile Glu Arg Tyr Phe Gln Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp  
 45 770 775 780  
 Ile Glu Lys Thr Leu Glu Glu Gly Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr  
 785 790 795 800  
 50 Leu Phe Gly Arg Arg Arg Tyr Val Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys  
 805 810 815  
 55 Ser Val Arg Glu Ala Ala Glu Arg Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln  
 820 825 830  
 Gly Thr Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro  
 60 835 840 845  
 Arg Leu Glu Glu Met Gly Ala Arg Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu  
 850 855 860

65



Leu Val Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu  
865 870 875 880

Ala Lys Glu Val Met Glu Gly Val Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu  
885 890 895

Val Glu Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp Leu Ser Ala Lys Glu  
900 905 910

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LÄNGE: 908 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure

(C) STRANGFORM: Einzelstrang

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp  
1 5 10 15

Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu  
20 25 30

Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys  
35 40 45

Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe  
50 55 60

Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile  
65 70 75 80

Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly  
85 90 95

Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln  
100 105 110

Leu Ala Leu Ile Lys Glu Leu Val Asp Leu Leu Gly Leu Ala Arg Leu  
115 120 125

Glu Val Pro Gly Tyr Glu Ala Asp Asp Val Leu Ala Ser Leu Ala Lys  
130 135 140

Lys Ala Glu Lys Glu Gly Tyr Glu Val Arg Ile Leu Thr Ala Asp Lys  
145 150 155 160

# DE 198 10 879 A

	Asp	Leu	Tyr	Gln	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Ile	His	Val	Leu	His	Pro	Glu	
					165					170					175		
5	Gly	Tyr	Leu	Ile	Thr	Pro	Ala	Trp	Leu	Trp	Glu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Arg	
				180					185					190			
10	Pro	Asp	Gln	Trp	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Glu	Ser	Asp	
			195					200					205				
15	Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu	
		210					215					220					
20	Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg	
		225				230					235					240	
25	Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu	
				245					250					255			
30	Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	
			260					265					270				
35	Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala	
		275						280					285				
40	Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu	
		290					295					300					
45	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Val	Gly	Tyr	Arg	Ile	Val	Lys	Asp	Leu	Val	Glu	
						310					315					320	
50	Phe	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu	Lys	Leu	Arg	Glu	Ser	Pro	Ser	Phe	Ala	Ile	
				325					330					335			
55	Asp	Leu	Glu	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Pro	Phe	Asp	Cys	Asp	Ile	Val	Gly	
			340					345						350			
60	Ile	Ser	Val	Ser	Phe	Lys	Pro	Lys	Glu	Ala	Tyr	Tyr	Ile	Pro	Leu	His	
		355					360						365				
65	His	Arg	Asn	Ala	Gln	Asn	Leu	Asp	Glu	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	
		370					375					380					
70	Lys	Glu	Ile	Leu	Glu	Asp	Pro	Gly	Ala	Lys	Ile	Val	Gly	Gln	Asn	Leu	
		385				390					395					400	
75	Lys	Phe	Asp	Tyr	Lys	Val	Leu	Met	Val	Lys	Gly	Val	Glu	Pro	Val	Pro	
				405					410					415			
80	Pro	His	Phe	Asp	Thr	Met	Ile	Ala	Ala	Tyr	Leu	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu	
			420					425						430			

Lys	Lys	Phe	Asn	Leu	Asp	Asp	Leu	Ala	Leu	Lys	Phe	Leu	Gly	Tyr	Lys		
		435					440					445					
Met	Thr	Ser	Tyr	Gln	Glu	Leu	Met	Ser	Phe	Ser	Ser	Pro	Leu	Phe	Gly		
	450					455					460						
Phe	Ser	Phe	Ala	Asp	Val	Pro	Val	Glu	Lys	Ala	Ala	Asn	Tyr	Ser	Cys		
465					470					475					480		
Glu	Asp	Ala	Asp	Ile	Thr	Tyr	Arg	Leu	Tyr	Lys	Ile	Leu	Ser	Leu	Lys		
				485					490					495			
Leu	His	Glu	Glu	Arg	Leu	Leu	Trp	Leu	Tyr	Arg	Glu	Val	Glu	Arg	Pro		
			500					505					510				
Leu	Ser	Ala	Val	Leu	Ala	His	Met	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Arg	Leu	Asp		
		515					520					525					
Val	Ala	Tyr	Leu	Arg	Ala	Leu	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Glu	Glu	Ile	Ala		
	530					535					540						
Arg	Leu	Glu	Ala	Glu	Val	Phe	Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	Asn	Leu		
545					550					555					560		
Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu	Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	Gly	Leu		
				565				570						575			
Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu	Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	Ser	Ala		
			580					585					590				
Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	Lys	Ile		
		595					600					605					
Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr	Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro		
	610					615					620						
Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro	Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	Arg	Phe		
625					630					635					640		
Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Asn		
				645					650					655			
Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg	Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	Arg	Arg		
			660					665					670				
Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	Tyr	Ser		
		675					680					685					
Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu	Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	Asn	Leu		
	690					695					700						

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ile Arg Val Phe Gln Glu Gly Arg Asp Ile His Thr Glu Thr Ala Ser  
705 710 715 720

Trp Met Phe Gly Val Pro Arg Glu Ala Val Asp Pro Leu Met Arg Arg  
725 730 735

Ala Ala Lys Thr Ile Asn Phe Gly Val Leu Tyr Gly Met Ser Ala His  
740 745 750

Arg Leu Ser Gln Glu Leu Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln Ala Phe  
755 760 765

Ile Glu Arg Tyr Phe Gln Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp Ile Glu  
770 775 780

Lys Thr Leu Glu Glu Gly Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr Leu Phe  
785 790 795 800

Gly Arg Arg Arg Tyr Val Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys Ser Val  
805 810 815

Arg Glu Ala Ala Glu Arg Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr  
820 825 830

Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu  
835 840 845

Glu Glu Met Gly Ala Arg Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val  
850 855 860

Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys  
865 870 875 880

Glu Val Met Glu Gly Val Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu  
885 890 895

Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp Leu Ser Ala Lys Glu  
900 905

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 908 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Met	Arg	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His	Ala	Ala	Asp	Asp	Asp	Asp	5
1				5					10					15		
Lys	Met	Arg	Gly	Met	Leu	Pro	Leu	Phe	Glu	Pro	Lys	Gly	Arg	Val	Leu	20
			20					25					30			
Leu	Val	Asp	Gly	His	His	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Phe	His	Ala	Leu	Lys	25
		35					40					45				
Gly	Leu	Thr	Thr	Ser	Arg	Gly	Glu	Pro	Val	Gln	Ala	Val	Tyr	Gly	Phe	30
	50					55					60					
Ala	Lys	Ser	Leu	Leu	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Asp	Gly	Asp	Ala	Val	Ile	35
65				70					75					80		
Val	Val	Phe	Asp	Ala	Lys	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	His	Glu	Ala	Tyr	Gly	40
			85						90					95		
Gly	Tyr	Lys	Ala	Gly	Arg	Ala	Pro	Thr	Pro	Glu	Asp	Phe	Pro	Arg	Gln	45
			100					105					110			
Leu	Ala	Leu	Ile	Lys	Glu	Leu	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Leu	50
		115					120				125					
Glu	Val	Pro	Gly	Tyr	Glu	Ala	Asp	Asp	Val	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Lys	55
	130				135					140						
Lys	Ala	Glu	Lys	Glu	Gly	Tyr	Glu	Val	Arg	Ile	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	60
145				150					155					160		
Asp	Leu	Tyr	Gln	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Ile	His	Val	Leu	His	Pro	Glu	65
			165					170					175			
Gly	Tyr	Leu	Ile	Thr	Pro	Ala	Trp	Leu	Trp	Glu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Arg	70
		180						185					190			
Pro	Asp	Gln	Trp	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Glu	Ser	Asp	75
		195					200					205				

# DE 198 10 879 A

	Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu
	210						215					220				
5	Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg
	225					230					235					240
10	Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu
					245					250					255	
15	Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu
				260					265					270		
20	Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala
		275						280					285			
25	Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu
	290						295					300				
30	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Val	Gly	Tyr	Arg	Ile	Val	Lys	Asp	Leu	Val	Glu
	305					310					315					320
35	Phe	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu	Lys	Leu	Arg	Glu	Ser	Pro	Ser	Phe	Ala	Ile
					325					330					335	
40	Asp	Leu	Glu	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Pro	Phe	Asp	Cys	Asp	Ile	Val	Gly
				340					345					350		
45	Ile	Ser	Val	Ser	Phe	Lys	Pro	Lys	Glu	Ala	Tyr	Tyr	Ile	Pro	Leu	His
			355					360					365			
50	His	Arg	Asn	Ala	Gln	Asn	Leu	Asp	Glu	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Lys	Leu
	370						375					380				
55	Lys	Glu	Ile	Leu	Glu	Asp	Pro	Gly	Ala	Lys	Ile	Val	Gly	Gln	Asn	Leu
	385					390					395					400
60	Lys	Phe	Asp	Tyr	Lys	Val	Leu	Met	Val	Lys	Gly	Val	Glu	Pro	Val	Pro
					405					410					415	
65	Pro	His	Phe	Asp	Thr	Met	Ile	Ala	Ala	Tyr	Leu	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu
				420					425						430	
70	Lys	Lys	Phe	Asn	Leu	Asp	Asp	Leu	Ala	Leu	Lys	Phe	Leu	Gly	Tyr	Lys
			435					440					445			
75	Met	Thr	Ser	Tyr	Gln	Glu	Leu	Met	Ser	Phe	Ser	Ser	Pro	Leu	Phe	Gly
	450						455					460				
80	Phe	Ser	Phe	Ala	Asp	Val	Pro	Val	Glu	Lys	Ala	Ala	Asn	Tyr	Ser	Cys
	465					470					475					480

Glu	Asp	Ala	Asp	Ile	Thr	Tyr	Arg	Leu	Tyr	Lys	Ile	Leu	Ser	Leu	Lys	
				485					490					495		
Leu	His	Glu	Ala	Asp	Leu	Glu	Asn	Val	Phe	Tyr	Lys	Ile	Glu	Met	Pro	5
			500					505					510			
Leu	Val	Ser	Val	Leu	Ala	Arg	Met	Glu	Leu	Asn	Gly	Val	Arg	Leu	Asp	10
		515					520					525				
Val	Ala	Tyr	Leu	Arg	Ala	Leu	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Glu	Glu	Ile	Ala	15
	530					535					540					
Arg	Leu	Glu	Ala	Glu	Val	Phe	Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	Asn	Leu	
545					550					555					560	
Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu	Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	Gly	Leu	20
				565					570					575		
Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu	Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	Ser	Ala	25
			580					585					590			
Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	Lys	Ile	
		595					600					605				30
Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr	Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro	
	610					615					620					
Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro	Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	Arg	Phe	35
625					630					635					640	
Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Asn	40
				645					650					655		
Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg	Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	Arg	Arg	45
			660					665					670			
Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	Tyr	Ser	
		675					680					685				
Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu	Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	Asn	Leu	50
	690					695					700					
Ile	Arg	Val	Phe	Gln	Glu	Gly	Arg	Asp	Ile	His	Thr	Glu	Thr	Ala	Ser	55
705					710					715				720		
Trp	Met	Phe	Gly	Val	Pro	Arg	Glu	Ala	Val	Asp	Pro	Leu	Met	Arg	Arg	
				725					730					735		60
Ala	Ala	Lys	Thr	Ile	Asn	Phe	Gly	Val	Leu	Tyr	Gly	Met	Ser	Ala	His	
			740					745					750			65

Arg Leu Ser Gln Glu Leu Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln Ala Phe  
755 760 765

Ile Glu Arg Tyr Phe Gln Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp Ile Glu  
770 775 780

Lys Thr Leu Glu Glu Gly Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr Leu Phe  
785 790 795 800

Gly Arg Arg Arg Tyr Val Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys Ser Val  
805 810 815

Arg Glu Ala Ala Glu Arg Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr  
820 825 830

Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu  
835 840 845

Glu Glu Met Gly Ala Arg Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val  
850 855 860

Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys  
865 870 875 880

Glu Val Met Glu Gly Val Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu  
885 890 895

Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp Leu Ser Ala Lys Glu  
900 905

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 949 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp  
1 5 10 15

Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu  
20 25 30

Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys  
35 40 45



# E 198 10 879 A 1

Gly	Leu	Thr	Thr	Ser	Arg	Gly	Glu	Pro	Val	Gln	Ala	Val	Tyr	Gly	Phe	
50						55				60						
Ala	Lys	Ser	Leu	Leu	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Asp	Gly	Asp	Ala	Val	Ile	5
65					70					75					80	
Val	Val	Phe	Asp	Ala	Lys	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	His	Glu	Ala	Tyr	Gly	10
				85					90					95		
Gly	Tyr	Lys	Ala	Gly	Arg	Ala	Pro	Thr	Pro	Glu	Asp	Phe	Pro	Arg	Gln	
			100					105					110			15
Leu	Ala	Leu	Ile	Lys	Glu	Leu	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Leu	
		115					120					125				
Glu	Val	Pro	Gly	Tyr	Glu	Ala	Asp	Asp	Val	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Lys	20
	130					135					140					
Lys	Ala	Glu	Lys	Glu	Gly	Tyr	Glu	Val	Arg	Ile	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	25
145					150					155					160	
Asp	Leu	Tyr	Gln	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Ile	His	Val	Leu	His	Pro	Glu	
				165					170					175		30
Gly	Tyr	Leu	Ile	Thr	Pro	Ala	Trp	Leu	Trp	Glu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Arg	
			180					185					190			
Pro	Asp	Gln	Trp	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Glu	Ser	Asp	35
		195					200					205				
Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu	40
	210					215					220					
Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg	
225					230					235					240	45
Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu	
				245					250					255		
Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	50
			260					265					270			
Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala	55
		275					280					285				
Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu	
	290					295					300					60
Leu	Glu	Ser	Pro	His	Pro	Ala	Val	Val	Asp	Ile	Phe	Glu	Tyr	Asp	Ile	
305					310					315					320	

65

Pro Phe Ala Lys Arg Tyr Leu Ile Asp Lys Gly Leu Ile Pro Met Glu  
 325 330 335  
 5 Gly Glu Glu Glu Leu Lys Ile Leu Ala Phe Asp Ile Glu Thr Leu Tyr  
 340 345 350  
 10 His Glu Gly Glu Glu Phe Gly Lys Gly Pro Ile Ile Met Ile Ser Tyr  
 355 360 365  
 15 Ala Asp Glu Asn Glu Ala Lys Val Ile Thr Trp Lys Asn Ile Asp Leu  
 370 375 380  
 Pro Tyr Val Glu Val Val Ser Ser Glu Arg Glu Met Ile Lys Arg Phe  
 385 390 395 400  
 20 Leu Arg Ile Ile Arg Glu Lys Asp Pro Asp Ile Ile Val Thr Tyr Asn  
 405 410 415  
 25 Gly Asp Ser Phe Asp Phe Pro Tyr Leu Ala Lys Arg Ala Glu Lys Leu  
 420 425 430  
 30 Gly Ile Lys Leu Thr Ile Gly Arg Asp Gly Ser Glu Pro Lys Met Gln  
 435 440 445  
 Arg Ile Gly Asp Met Thr Ala Val Glu Val Lys Gly Arg Ile His Phe  
 450 455 460  
 35 Asp Leu Tyr His Val Ile Thr Arg Thr Ile Asn Leu Pro Thr Tyr Thr  
 465 470 475 480  
 40 Leu Glu Ala Val Tyr Glu Ala Ile Phe Gly Lys Pro Lys Glu Lys Val  
 485 490 495  
 Tyr Ala Asp Glu Ile Ala Lys Ala Trp Glu Ser Gly Glu Asn Leu Glu  
 500 505 510  
 45 Arg Val Ala Lys Tyr Ser Met Glu Asp Ala Lys Ala Thr Tyr Glu Leu  
 515 520 525  
 50 Gly Lys Glu Phe Leu Pro Met Glu Ile Gln Leu Ser Glu Arg Leu Leu  
 530 535 540  
 55 Trp Leu Tyr Arg Glu Val Glu Arg Pro Leu Ser Ala Val Leu Ala His  
 545 550 555 560  
 Met Glu Ala Thr Gly Val Arg Leu Asp Val Ala Tyr Leu Arg Ala Leu  
 565 570 575  
 60 Ser Leu Glu Val Ala Glu Glu Ile Ala Arg Leu Glu Ala Glu Val Phe  
 580 585 590  
 65

Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	Asn	Leu	Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu		
	595						600					605					
Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	Gly	Leu	Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu		
	610						615					620					
Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	Ser	Ala	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg		
625					630					635					640		
Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	Lys	Ile	Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr		
				645					650					655			
Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro		
			660					665					670				
Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	Arg	Phe	Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr		
	675						680						685				
Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Asn	Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg		
	690					695					700						
Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	Arg	Arg	Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly		
705					710					715					720		
Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	Tyr	Ser	Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu		
			725						730					735			
Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	Asn	Leu	Ile	Arg	Val	Phe	Gln	Glu	Gly		
			740					745					750				
Arg	Asp	Ile	His	Thr	Glu	Thr	Ala	Ser	Trp	Met	Phe	Gly	Val	Pro	Arg		
	755						760					765					
Glu	Ala	Val	Asp	Pro	Leu	Met	Arg	Arg	Ala	Ala	Lys	Thr	Ile	Asn	Phe		
	770					775					780						
Gly	Val	Leu	Tyr	Gly	Met	Ser	Ala	His	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	Ala		
785					790					795					800		
Ile	Pro	Tyr	Glu	Glu	Ala	Gln	Ala	Phe	Ile	Glu	Arg	Tyr	Phe	Gln	Ser		
				805					810					815			
Phe	Pro	Lys	Val	Arg	Ala	Trp	Ile	Glu	Lys	Thr	Leu	Glu	Glu	Gly	Arg		
			820					825					830				
Arg	Arg	Gly	Tyr	Val	Glu	Thr	Leu	Phe	Gly	Arg	Arg	Arg	Tyr	Val	Pro		
		835					840					845					
Asp	Leu	Glu	Ala	Arg	Val	Lys	Ser	Val	Arg	Glu	Ala	Ala	Glu	Arg	Met		
	850					855						860					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu  
865 870 875 880

Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu Glu Glu Met Gly Ala Arg Met  
885 890 895

Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg  
900 905 910

Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys Glu Val Met Glu Gly Val Tyr  
915 920 925

Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp  
930 935 940

Leu Ser Ala Lys Glu  
945

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 982 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp  
1 5 10 15

Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu  
20 25 30

Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys  
35 40 45

Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe  
50 55 60

Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile  
65 70 75 80

Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly  
85 90 95

Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln  
100 105 110

Leu Ala Leu Ile Lys Glu Leu Val Asp Leu Leu Gly Leu Ala Arg Leu  
115 120 125

Glu Val Pro Gly Tyr Glu Ala Asp Asp Val Leu Ala Ser Leu Ala Lys  
130 135 140

Lys Ala Glu Lys Glu Gly Tyr Glu Val Arg Ile Leu Thr Ala Asp Lys  
145 150 155 160

Asp Leu Tyr Gln Leu Leu Ser Asp Arg Ile His Val Leu His Pro Glu  
165 170 175

Gly Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Trp Leu Trp Glu Lys Tyr Gly Leu Arg  
180 185 190

Pro Asp Gln Trp Ala Asp Tyr Arg Ala Leu Thr Gly Asp Glu Ser Asp  
195 200 205

Asn Leu Pro Gly Val Lys Gly Ile Gly Glu Lys Thr Ala Arg Lys Leu  
210 215 220

Leu Glu Glu Trp Gly Ser Leu Glu Ala Leu Leu Lys Asn Leu Asp Arg  
225 230 235 240

Leu Lys Pro Ala Ile Arg Glu Lys Ile Leu Ala His Met Asp Asp Leu  
245 250 255

Lys Leu Ser Trp Asp Leu Ala Lys Val Arg Thr Asp Leu Pro Leu Glu  
260 265 270

Val Asp Phe Ala Lys Arg Arg Glu Pro Asp Arg Glu Arg Leu Arg Ala  
275 280 285

Phe Leu Glu Arg Leu Glu Phe Gly Ser Leu Leu His Glu Phe Gly Leu  
290 295 300

Leu Glu Ser Pro Val Arg Glu His Pro Ala Val Val Asp Ile Phe Glu  
305 310 315 320

Tyr Asp Ile Pro Phe Ala Lys Arg Tyr Leu Ile Asp Lys Gly Leu Ile  
325 330 335

Pro Met Glu Gly Glu Glu Glu Leu Lys Ile Leu Ala Phe Asp Ile Glu  
340 345 350

Thr Leu Tyr His Glu Gly Glu Glu Phe Gly Lys Gly Pro Ile Ile Met  
355 360 365

Ile Ser Tyr Ala Asp Glu Asn Glu Ala Lys Val Ile Thr Trp Lys Asn  
370 375 380

Ile Asp Leu Pro Tyr Val Glu Val Val Ser Ser Glu Arg Glu Met Ile  
385 390 395 400

Lys Arg Phe Leu Arg Ile Ile Arg Glu Lys Asp Pro Asp Ile Ile Val  
405 410 415

Thr Tyr Asn Gly Asp Ser Phe Asp Phe Pro Tyr Leu Ala Lys Arg Ala  
420 425 430

Glu Lys Leu Gly Ile Lys Leu Thr Ile Gly Arg Asp Gly Ser Glu Pro  
435 440 445

Lys Met Gln Arg Ile Gly Asp Met Thr Ala Val Glu Val Lys Gly Arg  
450 455 460

Ile His Phe Asp Leu Tyr His Val Ile Thr Arg Thr Ile Asn Leu Pro  
465 470 475 480

Thr Tyr Thr Leu Glu Ala Val Tyr Glu Ala Ile Phe Gly Lys Pro Lys  
485 490 495

Glu Lys Val Tyr Ala Asp Glu Ile Ala Lys Ala Trp Glu Ser Gly Glu  
500 505 510

Asn Leu Glu Arg Val Ala Lys Tyr Ser Met Glu Asp Ala Lys Ala Thr  
515 520 525

Tyr Glu Leu Gly Lys Glu Phe Leu Pro Met Glu Ile Gln Leu Ser Arg  
530 535 540

Leu Val Gly Gln Pro Leu Trp Asp Val Ser Arg Ser Ser Thr Gly Asn  
545 550 555 560

Leu Val Glu Trp Phe Leu Leu Arg Lys Ala Tyr Glu Arg Asn Glu Val  
565 570 575

Ala Pro Asn Lys Pro Ser Glu Glu Glu Tyr Gln Arg Arg Leu Arg Glu  
580 585 590

Ser Tyr Thr Gly Gly Phe Val Arg Leu Asp Val Ala Tyr Leu Arg Ala  
595 600 605

Leu Ser Leu Glu Val Ala Glu Glu Ile Ala Arg Leu Glu Ala Glu Val  
610 615 620

Phe Arg Leu Ala Gly His Pro Phe Asn Leu Asn Ser Arg Asp Gln Leu  
625 630 635 640

Glu Arg Val Leu Phe Asp Glu Leu Gly Leu Pro Ala Ile Gly Lys Thr  
645 650 655

Glu Lys Thr Gly Lys Arg Ser Thr Ser Ala Ala Val Leu Glu Ala Leu  
660 665 670

Arg Glu Ala His Pro Ile Val Glu Lys Ile Leu Gln Tyr Arg Glu Leu  
675 680 685

Thr Lys Leu Lys Ser Thr Tyr Ile Asp Pro Leu Pro Asp Leu Ile His  
690 695 700

Pro Arg Thr Gly Arg Leu His Thr Arg Phe Asn Gln Thr Ala Thr Ala  
705 710 715 720

Thr Gly Arg Leu Ser Ser Ser Asp Pro Asn Leu Gln Asn Ile Pro Val  
725 730 735

Arg Thr Pro Leu Gly Gln Arg Ile Arg Arg Ala Phe Ile Ala Glu Glu  
740 745 750

Gly Trp Leu Leu Val Ala Leu Asp Tyr Ser Gln Ile Glu Leu Arg Val  
755 760 765

Leu Ala His Leu Ser Gly Asp Glu Asn Leu Ile Arg Val Phe Gln Glu  
770 775 780

Gly Arg Asp Ile His Thr Glu Thr Ala Ser Trp Met Phe Gly Val Pro  
785 790 795 800

Arg Glu Ala Val Asp Pro Leu Met Arg Arg Ala Ala Lys Thr Ile Asn  
805 810 815

Phe Gly Val Leu Tyr Gly Met Ser Ala His Arg Leu Ser Gln Glu Leu  
820 825 830

Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln Ala Phe Ile Glu Arg Tyr Phe Gln  
835 840 845

Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp Ile Glu Lys Thr Leu Glu Glu Gly  
850 855 860

Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr Leu Phe Gly Arg Arg Arg Tyr Val  
865 870 875 880

Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys Ser Val Arg Glu Ala Ala Glu Arg  
885 890 895

Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr Ala Ala Asp Leu Met Lys  
900 905 910

Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu Glu Glu Met Gly Ala Arg  
915 920 925

Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val Leu Glu Ala Pro Lys Glu  
 930 935 940

Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys Glu Val Met Glu Gly Val  
 945 950 955 960

Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu Val Gly Ile Gly Glu Asp  
 965 970 975

Trp Leu Ser Ala Lys Glu  
 980

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 66 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = "oligonucleotide"

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 1..66

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

GAA TTC ATG AGG GGC TCG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GCT GCT GAC GAT 48  
 GAC GAT AAA ATG AGG GGC 66

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 20 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp  
 1 5 10 15

Lys Met Arg Gly  
 20

Patentansprüche

1. Polymerasenchimäre zusammengesetzt aus funktionellen Aminosäurefragmenten von mindestens zwei unterschiedlichen Polymerasen, wobei die funktionellen Aminosäurefragmenten in der Polymerasenchimäre aktiv, sind und die Polymerasenchimäre 5'-3'-Polymeraseaktivität aufweist.



2. Polymerasenchimäre gemäß Anspruch 1 zusammengesetzt aus funktionellen Aminosäurefragmenten von mindestens zwei unterschiedlichen Polymerasen, wobei die erste oder die zweite Polymerase 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist und die Polymerasenchimäre sowohl 5'-3'-Polymeraseaktivität als auch 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist.
3. Polymerasenchimäre gemäß Anspruch oder 2, wobei die Aminosäurefragmente jeweils Polymerasendomänen der ersten oder zweiten Polymerase entsprechen. 5
4. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, wobei die erste oder die zweite Polymerase die Taq DNA Polymerase ist.
5. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweisende Polymerase eine Pol-I-Typ-Polymerase ist. 10
6. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweisende Polymerase eine Pol-II-Typ-Polymerase ist.
7. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei in die Aminosäuresequenz der Chimäre Histidin-tags eingebaut wurden.
8. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7. 15
9. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 1.
10. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre, gemäß SEQ.ID.No 2.
11. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 3.
12. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 4.
13. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 5. 20
14. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 6.
15. Vektor enthaltend eine DNA-Sequenz gemäß der Ansprüche 8 bis 14.
16. Transformierte Zelle die den Vektor gemäß Anspruch 15 enthält.
17. Verfahren zur Herstellung der Polymerasenchimären gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt: 25
  - Planung von Varianten mit Hilfe von Aminosäuresequenzalignments, von 3D-Modellen oder mit Hilfe von experimentell ermittelten 3D-Strukturen
  - gentechnische Herstellung der Domänenaustauschvarianten
  - Legierung der DNA-Fragmente in Ausgangsvektoren
  - Expression der Chimären, in einem Wirt, der durch DNA-Fragment tragenden Vektoren transformiert wurde
  - Aufreinigung der exprimierten Polymerasenchimäre 30
18. Verwendung der Polymerasenchimären gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur PCR.
19. Verwendung der Polymerasenchimären gemäß Anspruch 1 zur Sequenzierung von DNA-Fragmenten.
20. Verwendung der Polymerasenchimären gemäß Anspruch 1 zur RT-PCR ausgehend von einem RNA-template.
21. Kit enthaltend eine Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7. 35

Hierzu 22 Seite(n) Zeichnungen

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

## Abbildung 1/1

SEQ ID No.: 1

## DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCCTGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCC ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA
951 TGAAGAAACA CTGAAAGCGT GGATTGCGAA GCTGGAAAAA GCGCCGGTAT
1001 TTGCATTTGA TACCGAAACC GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG
1051 GTCGGGCTTT CTTTTGCTAT CGAGCCAGGC GTAGCGGCAT ATATTCCGGT
1101 TGCTCATGAT TATCTTGATG CGCCCGATCA AATCTCTCGC GAGCGTGCAC
1151 TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCGGG
1201 CAAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAACTACG GCATTGAACT
1251 GCGTGGGATT GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCCTACATT CTCAATAGCG
1301 TTGCCGGGCG TCACGATATG GACAGCCTCG CGGAACGTTG GTTGAAGCAC
1351 AAAACCATCA CTTTTGAAGA GATTGCTGGT AAAGGCAAAA ATCAACTGAC
1401 CTTTAACCAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCGG ACGTTACGCC GCCGAAGATG
1451 CAGATGTCAC CTTGCAGTTG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAAA
1501 CACGAGAGGC TCCTTTGGCT TTACCGGGAG GTGGAGAGGC CCCTTTCGCG
1551 TGTCCTGGCC CACATGGAGG CCACGGGGGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC
1601 TCAGGGCCTT GTCCCTGGAG GTGGCCGAGG AGGTGCGCCG CCTCGAGCC
1651 GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC AACCTCAACT CCCGGGACCA
1701 GCTGGAAAGG GTCCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC ATCGGCAAGA
1751 CGGAGAAGAC CGGCAAGCGC TCCACCAGCG CCGCCGTCCT GGAGGCCCTC
1801 CGCGAGGCCC ACCCATCGT GGAGAAGATC CTGCAGTACC GGGAGCTCAC
1851 CAAGCTGAAG AGCACCTACA TTGACCCCTT GCCGGACCTC ATCCACCCCA
1901 GGACGGGCCG CCTCCACACC CGCTTCAACC AGACGGCCAC GGCCACGGGC
1951 AGGCTAAGTA GTCCTGATCC CAACCTCCAG AACATCCCCG TCCGCACCCC
2001 GCTTGGGCAG AGGATCCGCC GGGCCTTCAT CGCCGAGGAG GGGTGGCTAT
2051 TGGTGGCCCT GGACTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCCACCTC
2101 TCCGGCGACG AGAACCTGAT CCGGGTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA
2151 CACGGAGACC GCCAGCTGGA TGTTCGGCGT CCCCCGGGAG GCCGTGGACC
2201 CCCTGATGCG CCGGGCGGCC AAGACCATCA ACTTCGGGGT CCTCTACGGC
2251 ATGTCGGCCC ACCGCCTCTC CCAGGAGCTA GCCATCCCTT ACGAGGAGGC
2301 CCAGGCCTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG GTGCGGGCCT
2351 GGATTGAGAA GACCCTGGAG GAGGGCAGGA GGCGGGGGTA CGTGGAGACC
2401 CTCTTCGGCC GCCGCCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCC GGGTGAAGAG
2451 CGTGCGGGAG GCGGCCGAGC GCATGGCCTT CAACATGCCC GTCCAGGGCA
2501 CCGCCGCCGA CCTCATGAAG CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCCAGGCTG
```

**Abbildung 1/2**  
**SEQ ID No.: 1**

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT  
2601 CGAGGCCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG GCCAAGGAGG  
2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG  
2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA

**SEQ ID No.: 7****Aminosäuresequenz:**

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL  
51 TTSRGEPVQA VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA  
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG  
151 YEVRILTADK DLYQLSDRI HVLHPÉGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR  
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL  
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRELRRAFL ERLEFGSLH  
301 EFGLLESPYD NYVTILDEET LKAWIAKLEK APVFAFDTET DSLDNISANL  
351 VGLSFAIEPG VAAYIPVAHD YLDAPDQISR ERALELLKPL LEDEKALKVG  
401 QNLKYDRGIL ANYGIELRGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDH DSLAERWLKH  
451 KTITFEEIAG KGKNQLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTLQL HLKMWPDLOK  
501 HERLLWLYRE VERPLSAVLA HMEATGVRLD VAYLRALSLE VAEVVARLEA  
551 EVFRLAGHPF NLNSRDQLER VLFDELGLPA IGKTEKTGKR STSAÄVLEAL  
601 REAHPIVEKI LQYRELTKLK STYIDPLPDL IHPRTGRLHT RFNQTATATG  
651 RLSSSDPNLQ NIPVRTPLGQ RIRRAFIAEE GWLLVALDYS QIELRVLAHL  
701 SGDENLIRVF QEGRDIHTET ASWMFGVPRE AVDPLMRRAA KTINFGVLYG  
751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPK VRAWIEKTLE EGRRRGYVET  
801 LFGRRRYVPD LEARVKSVRE AAERMAFNMP VQGTADLMK LAMVKLFPRL  
851 EEMGARMLLQ VHDELVLÉAP KERAEAVARL AKEVMÉGVYP LAVPLEVEVG  
901 IGEDWLSAKE

**Abbildung 2/1**  
**SEQ ID No.: 2****DNA-Sequenz:**

1	ATGAGGGGCT	CGCATCACCA	TCACCATCAC	GCTGCTGACG	ATGACGATAA
51	AATGAGGGGC	ATGCTACCGC	TATTTGAGCC	CAAGGGCCGG	GTCTCTCTGG
101	TCGACGGCCA	CCACCTGGCC	TACCGCACCT	TCCACGCCCT	GAAGGGCCTC
151	ACCACCAGCC	GGGGGGAGCC	GGTGCAGGCG	GTCTACGGCT	TCGCCAAGAG
201	CCTCCTCAAG	GCCCTCAAGG	AGGACGGGGA	CGCGGTGATC	GTGGTCTTTG
251	ACGCCAAGGC	CCCCTCCTTC	CGCCACGAGG	CCTACGGGGG	GTACAAGGCG
301	GGCCGGGCCC	CCACGCCGGA	GGACTTTCCC	CGGCAACTCG	CCCTCATCAA
351	GGAGCTGGTG	GACCTCCTGG	GGCTGGCGCG	CCTCGAGGTC	CCGGGCTACG
401	AGGCGGACGA	CGTCCTGGCC	AGCCTGGCCA	AGAAGGCCGA	AAAGGAGGGC
451	TACGAGGTCC	GCATCCTCAC	CGCCGACAAA	GACCTTTACC	AGCTCCTTTC
501	CGACCGCATC	CACGTCTCTC	ACCCCGAGGG	GTACCTCATC	ACCCCGGCCT
551	GGCTTTGGGA	AAAGTACGGC	CTGAGGCCCG	ACCAGTGGGC	CGACTACCGG
601	GCCCTGACCG	GGGACGAGTC	CGACAACCTT	CCCGGGGTCA	AGGGCATCGG
651	GGAGAAGACG	GCGAGGAAGC	TTCTGGAGGA	GTGGGGGAGC	CTGGAAGCCC
701	TCCTCAAGAA	CCTGGACCGG	CTGAAGCCCG	CCATCCGGGA	GAAGATCCTG
751	GCCACATGG	ACGATCTGAA	GCTCTCCTGG	GACCTGGCCA	AGGTGCGCAC
801	CGACCTGCCC	CTGGAGGTGG	ACTTCGCCAA	AAGGCGGGAG	CCCGACCGGG
851	AGAGGCTTAG	GGCCTTTCCTG	GAGAGGCTTG	AGTTTGGCAG	CCTCCTCCAC
901	GAGTTCGGCC	TTCTGGAAAG	CCCCTATGAC	AACTACGTCA	CCATCCTTGA
951	TGAAGAAACA	CTGAAAGCGT	GGATTGCGAA	GCTGGAAAAA	GCGCCGGTAT
1001	TTGCATTTGA	TACCGAAACC	GACAGCCTTG	ATAACATCTC	TGCTAACCTG
1051	GTCGGGCTTT	CTTTTGCTAT	CGAGCCAGGC	GTAGCGGCAT	ATATTCCGGT
1101	TGCTCATGAT	TATCTTGATG	CGCCCGATCA	AATCTCTCGC	GAGCGTGCAC
1151	TCGAGTTGCT	AAAACCGCTG	CTGGAAGATG	AAAAGGCGCT	GAAGGTGCGG
1201	CAAAACCTGA	AATACGATCG	CCGTATTCTG	GCGAACTACG	GCATTGAACT
1251	GCGTGGGATT	GCGTTTGATA	CGATCTGGA	GTCCTACATT	CTCAATAGCG
1301	TTGCCGGGCG	TCACGATATG	GACAGCCTCG	CGGAACGTTG	GTTGAAGCAC
1351	AAAACCATCA	CTTTTGAAGA	GATTGCTGGT	AAAGGCAAAA	ATCAACTGAC
1401	CTTTAACCAG	ATTGCCCTCG	AAGAAGCCGG	ACGTTACGCC	GCCGAAGATG
1451	CAGATGTCAC	CTTGCACTTG	CATCTGAAAA	TGTGGCCGGA	TCTGCAAAAA
1501	CACAAAGGGC	CGTTGAACGT	CTTCGAGAAT	ATCGAAATGC	CGCTGGTGCC
1551	GGTGCTTTCA	CGCATTGAAC	GTAACGGTGT	GCGCCTGGAC	GTGGCCTATC
1601	TCAGGGCCTT	GTCCCTGGAG	GTGGCCGAGG	AGATCGCCCG	CCTCGAGGCC
1651	GAGGTCTTCC	GCCTGGCCGG	CCACCCCTTC	AACCTCAACT	CCCGGGACCA
1701	GCTGGAAAGG	GTCCTCTTTG	ACGAGCTAGG	GCTTCCCGCC	ATCGGCAAGA
1751	CGGAGAAGAC	CGGCAAGCGC	TCCACCAGCG	CCGCCGTCCT	GGAGGCCCTC
1801	CGCGAGGCCC	ACCCCATCGT	GGAGAAGATC	CTGCAGTACC	GGGAGCTCAC
1851	CAAGCTGAAG	AGCACCTACA	TTGACCCCTT	GCCGGACCTC	ATCCACCCCA
1901	GGACGGGCCG	CCTCCACACC	CGCTTCAACC	AGACGGCCAC	GGCCACGGGC
1951	AGGCTAAGTA	GCTCCGATCC	CAACCTCCAG	AACATCCCCG	TCCGCACCCC
2001	GCTTGGGCAG	AGGATCCGCC	GGGCCCTTCAT	CGCCGAGGAG	GGGTGGCTAT
2051	TGGTGGCCCT	GGACTATAGC	CAGATAGAGC	TCAGGGTGCT	GGCCACCTC
2101	TCCGGCGACG	AGAACCTGAT	CCGGGTCTTC	CAGGAGGGGC	GGGACATCCA
2151	CACGGAGACC	GCCAGCTGGA	TGTTCCGGCGT	CCCCCGGGAG	GCGGTGGACC
2201	CCCTGATGCG	CCGGGCGGCC	AAGACCATCA	ACTTCGGGGT	CCTCTACGGC
2251	ATGTCGGCCC	ACCGCCTCTC	CCAGGAGCTA	GCCATCCCTT	ACGAGGAGGC
2301	CCAGGCCTTC	ATTGAGCGCT	ACTTTCAGAG	CTTCCCCAAG	GTGCGGGCCT
2351	GGATTGAGAA	GACCCTGGAG	GAGGGCAGGA	GGCGGGGGTA	CGTGGAGACC
2401	CTCTTCGGCC	GCCGCCGCTA	CGTGCCAGAC	CTAGAGGCCC	GGGTGAAGAG
2451	CGTGCGGGAG	GCGGCCGAGC	GCATGGCCTT	CAACATGCCC	GTCCAGGGCA
2501	CCGCCGCCGA	CCTCATGAAG	CTGGCTATGG	TGAAGCTCTT	CCCCAGGCTG

**Abbildung 2/2****SEQ ID No.: 2**

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT  
 2601 CGAGGCCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG GCCAAGGAGG  
 2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG  
 2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA

**SEQ ID No.: 8****Aminosäuresequenz:**

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL  
 51 TTSRGEPVQA VYGFAXSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA  
 101 GRAPTEDEFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG  
 151 YEVRIITADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR  
 201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIRKIL  
 251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH  
 301 EFGLESPPYD NYVTILDEET LKAWIAKLEK APVFAFDTET DSLDNISANL  
 351 VGLSFAIEPG VAAYIPVAHD YLDAPDOISR ERALELLKPL LEDEKALKVG  
 401 QNLKYDRGIL ANYGIELRGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDH DSLAERWLKH  
 451 KTIITFEEIAG KGKNQLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTLQL HLKMWPDLOK  
 501 HKGPLNVFEN IEMPLVPVLS RIERNGVRDL VAYLRALSLE VAEIARLEA  
 551 EVFRLAGHPF NLNSRDQLER VLFDELGLPA IGKTEKTGKR STSAAVLEAL  
 601 REAHPIVEKI LOYRELTKLK STYIDPLPDL IHPRTGRLHT RFNQTATATG  
 651 RLSSSDPNLQ NIPVRTPLGQ RIRRAFIAEE GWLLVALDYS QIELRVLAHL  
 701 SGDENLIRVF QEGRDIHTET ASWMFGVPRE AVDPLMRRAA KTINFGVLYG  
 751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPK VRAWIEKTLE EGRRRGYVET  
 801 LFGRRRYVPD LEARVKSURE AAERMAFNMP VQGTAAADLMK LAMVKLFPPRL  
 851 EEMGARMLLQ VHDELVLEAP KERAFAVARL AKEVMEGVYP LAVPLEVEVG  
 901 IGEDWLSAKE

**Abbildung 3/1**

SEQ ID No.: 3

## DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCCTGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGCG
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCGAGGGG GTACCTCATC ACCCGGCCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA
951 CCTGGTGGA TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT
1001 TCGCCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCCTTTCGA CTGCGACATT
1051 GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG GAAGCGTACT ACATACCACT
1101 CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT CTGAAAAAGC
1151 TAAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAAATTG
1201 AAATTCGATT ACAAGGTGTT TAGGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC
1251 TCACTTCGAC ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA
1301 AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAATGACC
1351 TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT
1401 TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCCG
1451 ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAAACT CCACGAGGAG
1501 AGGCTCCTTT GGCTTTACCG GGAGGTGGAG AGGCCCTTT CCGCTGTCCT
1551 GGCCACATG GAGGCCACGG GGGTGCCTT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601 CTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCCGCCTCGA GGCCGAGGTC
1651 TTCCGCCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCCGGG ACCAGCTGGA
1701 AAGGGTCCTC TTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751 AGACCGGCAA GCGCTCCACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801 GCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851 GAAGAGCACC TACATTGACC CTTGCCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG
1901 GCGCCTCCA CACCCGCTTC AACCAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951 AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCCGTCCGCA CCCCGCTTGG
2001 GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051 CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC
2101 GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA
2151 GACCGCCAGC TGGATGTTCT GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTGA
2201 TGCGCCGGGC GGCCAAGACC ATCAACTTCG GGTCTCTCTA CGGCATGTCTG
2251 GCCCACC GCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCCAGGC
2301 CTTCAATTGAG CGTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG GCCTGGATTG
2351 AGAAGACCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GGTACGTGGA GACCCTCTTC
2401 GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGGTGA AGACGTCG
2451 GGAGGCGGCC GAGCGCATGG CTTCAACAT GCCGTCCAG GGCACGCCG
2501 CCGACCTCAT GAAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTTCCCCAG GCTGGAGGAA
```

### Abbildung 3/2

SEQ ID No.: 3

```

2551 ATGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC
2601 CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCCG GCTGGCCAAG GAGGTCATGG
2651 AGGGGGTGTA TCCCCTGGCC GTGCCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG
2701 GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA

```

### SEQ ID No.: 9

#### Aminosäuresequenz:

```

1   MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51  TTSRGEPVQA VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRILTADK DLYQLSDRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGEKT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLLH
301 EFGLLESPPV GYRIVKDLVE FEKLIEKLRE SPSFAIDLET SSLDPFDCDI
351 VGISVSFKPK EAYYIPLHHR NAQNLDEKEV LKKLKEILED PGAKIVGQNL
401 KFDYKVLNVK GVEPVPPHFD TMIAAYLLEP NEKKFNLDL ALKFLGYKMT
451 SYQELMSFSS PLFGFSFADV PVEKAANYSC EDADITYRLY KILSLKLHEE
501 RLLWLYREVE RPLSAVLAHM EATGVRDVA YLRALSLEVA EEIARLEAEV
551 FRLAGHPFNL NSRDQLERVL FDELGLPAIG KTEKTGKRST SAAVLEALRE
601 AHPIVEKILQ YRELTCLKST YIDPLPDLIH PRTGR LHTRF NQTATATGRL
651 SSSDENLQNI PVRTPLGQRI RRAFIAEEGW LLVALDYSQI ELRVLAHL SG
701 DENLIRVFQE GRDIHTETAS WMFGVPREAV DPLMRRAKT INFGVLYGMS
751 AHRLSQELAI PYEEAQAFIE RYFQSFPKVR AWIEKTLEEG RRRGYVETLF
801 GRRRYVPDLE ARVKSUREAA ERMAFNMPVQ GTAADLMKLA MVKLFPRLEE
851 MGARMLLQVH DELVLEAPKE RAEAVARLAK EVMEGVYPLA VPLEVEVGIG
901 EDWLSAKE

```



**Abbildung 4/1**  
**SEQ ID No.: 4****DNA-Sequenz:**

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCTGGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCC ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGCGAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAGC CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA
951 CCTGGTGAA TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT
1001 TCGCCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCCTTTTCGA CTGCGACATT
1051 GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG GAAGCGTACT ACATACCACT
1101 CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT CTGAAAAAGC
1151 TAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTTG
1201 AAATTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC
1251 TCACTTCGAC ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA
1301 AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAAATGACC
1351 TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTTCAGTTT
1401 TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCAG
1451 ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAAACT CCACGAGGCA
1501 GATCTGGAGA ACGTGTTCTA CAAGATAGAA ATGCCTCTTG TGAGCGTGCT
1551 TGCACGGATG GAACTGAACG GTGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601 CCTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCCGCCTCGA GGCCGAGGTC
1651 TTCCGCCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCCGGG ACCAGCTGGA
1701 AAGGGTCCTC TTTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751 AGACCGGCAA GCGCTCTACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801 GCCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851 GAAGAGCACC TACATTGACC CTTGCCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG
1901 GCGGCCTCCA CACCCGCTTC AACCAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951 AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCCGTCCGCA CCCCCTTGG
2001 GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051 CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC
2101 GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA
2151 GACCGCCAGC TGGATGTTTC GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTGA
2201 TGCGCCGGGC GGCCAAGACC ATCAACTTCG GGGTCCTCTA CGGCATGTCTG
2251 GCCCACC GCC TCTCCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCCAGGC
2301 CTTCAATTGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG GCCTGGATTG
2351 AGAAGACCCT GGAGGAGGGG AGGAGGCGGG GGTACGTGGA GACCCTCTTC
2401 GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGGTGA AGAGCGTGCG
2451 GGAGGCGGCC GAGCGCATGG CTTCAACAT GCCCGTCCAG GGCACGCCCG
2501 CCGACCTCAT GAAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTTCCCAG GCTGGAGGAA
```

**Abbildung 4/2****SEQ ID No.: 4**

2551 ATGGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC  
 2601 CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG GAGGTCATGG  
 2651 AGGGGGTGTA TCCCCTGGCC GTGCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG  
 2701 GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA

**SEQ ID NO.: 10****Aminosäuresequenz:**

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL  
 51 TTSGRGEVQA VYGFAXSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA  
 101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG  
 151 YEVRIITADK DLYQLLSMRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR  
 201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL  
 251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLLH  
 301 EFGLLSPPV GYRIVKDLVE FEKLIEKLRE SPSFAIDLET SSIDPFDCDI  
 351 VGISVSFKPK EAYYIPLHHR NAQNLDEKEV LKKLKEILED PGAKIVGQNL  
 401 KFDYKVLNVK GVEPVPPHFD TMIAAYLLEP NEKKFNLDL ALKFLGYKMT  
 451 SYQELMSFSS PLFGFSFADV PVEKAANYSC EDADITYRLY KILSLKLHEA  
 501 DLENVFKIE MPLVSVLARM ELNGVRLDVA YLRALSLEVA EEIARLEAEV  
 551 FRLAGHPFNL NSRDQLERVL FDELGLPAIG KTEKTGKRST SAAVLEALRE  
 601 AHPIVEKILQ YRELTKLKST YIDPLPLIH PRTGRHLHTRF NQTATATGRL  
 651 SSSDPNLQNI PVRTPLGQRI RRAFIAEEGW LLVALDYSQI ELRLVLAHLSG  
 701 DENLIRVFQE GRDIHTETAS WMFGVPREAV DPLMRRRAKT INFGVLYGMS  
 751 AHRLSQELAI PYEEAQAFIE RYFQSFPKVR AWIEKTLEEG RRRGYVETLF  
 801 GRRRYVPDLE ARVKSUREAA ERMAFNMPVQ GTAADLMKLA MVKLFPRLEE  
 851 MGARMLLQVH DELVLEAPKE RAEAVARLAK EVMEGVYPLA VPLEVEVGIG  
 901 EDWLSAKE

**Abbildung 5/1**  
**SEQ ID No.: 5**

## DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCCTGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCCTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGCGAG CCTCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAGC CCCCCATCCA GCAGTTGTGG ACATCTTCGA
951 ATACGATATT CCATTTGCAA AGAGATACCT CATCGACAAA GGCCTAATAC
1001 CAATGGAGGG GGAAGAAGAG CTAAAGATTC TTGCCTTCGA TATAGAAACC
1051 TTATATCAGG AAGGAGAAGA GTTTGGAAAA GGCCCAATTA TAATGATTAG
1101 TTATGCAGAT GAAAATGAAG CAAAGGTGAT TACTTGGAAA AACATAGATC
1151 TTCCATACGT TGAGGTTGTA TCAAGCGAGA GAGAGATGAT AAAGAGATTT
1201 CTCAGGATTA TCAGGGAGAA GGATCCTGAC ATTATAGTTA CTTATAATGG
1251 AGACTCATTC GACTTCCCAT ATTTAGCGAA AAGGGCAGAA AAACCTGGGA
1301 TTAAATTAAC CATTGGAAGA GATGGAAGCG AGCCCAAGAT GCAGAGAATA
1351 GGCGATATGA CGGCTGTAGA AGTCAAGGGA AGAATACATT TCGACTTGTA
1401 TCATGTAATA ACAAGGACAA TAAATCTCCC AACATACACA CTAGAGGCTG
1451 TATATGAAGC AATTTTTGGA AAGCCAAAGG AGAAGGTATA CGCCGACGAG
1501 ATAGCAAAG CCTGGGAAAG TGGAGAGAAC CTGAGAGAG TTGCCAAATA
1551 CTCGATGGAA GATGCAAAGG CAACTTATGA ACTCGGGAAA GAATTCCTTC
1601 CAATGGAAAT TCAGCTTTCA GAGAGGCTCC TTTGGCTTTA CCGGGAGGTG
1651 GAGAGGCCCC TTTCCGCTGT CQTGGCCAC ATGGAGGCCA CGGGGGTGCG
1701 CCTGGACGTG GCCTATCTCA GGGCCTTGTC CCTGGAGGTG GCCGAGGAGA
1751 TCGCCCGCCT CGAGGCCGAG GTCTTCCGCC TGGCCGGCCA CCCCTTCAAC
1801 CTCAACTCCC GGGACCAGCT GGAAAGGGTC CTCTTTGACG AGCTAGGGCT
1851 TCCCGCCATC GGCAAGACGG AGAAGACCGG CAAGCGCTCC ACCAGCGCGG
1901 CCGTCCTGGA GGCCCTCCGC GAGGCCACC CCATCGTGGA GAAGATCCTG
1951 CAGTACCGGG AGCTCACCAA GCTGAAGAGC ACCTACATTG ACCCCTTGCC
2001 GGACCTCATC CACCCAGGA CGGGCCGCT CCACACCCGC TTCAACCAGA
2051 CGGCCACGGC CACGGGCAGG CTAAGTAGCT CCGATCCCAA CCTCCAGAAC
2101 ATCCCCGTCC GCACCCGCT TGGGCAGAGG ATCCGCCGGG CCTTCATCGC
2151 CGAGGAGGGG TGGCTATTGG TGGCCCTGGA CTATAGCCAG ATAGAGCTCA
2201 GGGTGCTGGC CCACCTCTCC GGCGACGAGA ACCTGATCCG GGTCTTCCAG
2251 GAGGGGCGGG ACATCCACAC GGAGACCGCC AGCTGGATGT TCGGCGTCCC
2301 CCGGGAGGCC GTGGACCCCC TGATGCGCCG GGCGGCCAAG ACCATCAACT
2351 TCGGGGTCTC CTACGGCATG TCGGCCACC GCCTCTCCCA GGAGCTAGCC
2401 ATCCCTTACG AGGAGGCCCA GGCCTTCATT GAGCGCTACT TTCAGAGCTT
2451 CCCAAGGTG CGGGCCTGGA TTGAGAAGAC CCTGGAGGAG GGCAGGAGGC
2501 GGGGTACGT GGAGACCTC TTCGGCCGCC GCCGCTACGT GCCAGACCTA
```

**Abbildung 5/2**

SEQ ID No.: 5

```

2551 GAGGCCCGGG TGAAGAGCGT GCGGGAGGCG GCGGAGCGCA TGGCCTTCAA
2601 CATGCCCGTC CAGGGCACCG CCGCCGACCT CATGAAGCTG GCTATGGTGA
2651 AGCTCTTCCC CAGGCTGGAG GAAATGGGGG CCAGGATGCT CCTTCAGGTC
2701 CACGACGAGC TGGTCCTCGA GGCCCCAAAA GAGAGGGCGG AGGCCGTGGC
2751 CCGGCTGGCC AAGGAGGTCA TGGAGGGGGT GTATCCCCTG GCCGTGCCCC
2801 TGGAGGTGGA GGTGGGGATA GGGGAGGACT GGCTCTCCGC CAAGGAGTGA

```

SEQ ID No.: 11

## Aminosäuresequenz:

```

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51 TTSRGEVPQA VYGFASLLK ALKEDGDAVI VVEDAKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRIILTADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH
301 EFGLLESPHP AVVDIFEYDI PFAKRYLIDK GLIPMEGEEE LKILAFDIET
351 LYHEGEEFGK GPIIMISYAD ENEAKVITWK NIDLPYVEVV SSEREMIKRF
401 LRIIREKDPD IIVTYNGDSF DFPYLAKRAE KLGIKLTIGR DGSEPKMORI
451 GDMTAVEVKG RIHFDLYHVI TRTINLPTYT LEAVYEAIFG KPKEKVYADE
501 IAKAWESGEN LERVAKYSME DAKATYELGK EFLPMEIQLS ERLWLRYREV
551 ERPLSAVLAH MEATGVRLDV AYLRLALSLEV AEEIARLEAE VFRLAGHPFN
601 LNSRDQLERV LFDELGLPAI GKTEKTGKRS TSAAVLEALR EAHPIVEKIL
651 QYRELTKLKS TYIDPLPDLI HPRTGRLHTR FNQTATATGR LSSSDPNLQN
701 IPVRTPLGQR IRRAFIAEEG WLLVALDYSQ IELRVLAHLS GDENLIRVFO
751 EGRDIHTETA SWMFGVPREA VDPLMRRRAK TINFGVLYGM SAHRLSQELA
801 IPYEEAQAFI ERYFQSFPKV RAWIEKTL EE GRRRGYVETL FGRRRYVPDL
851 EARVKSUREA AERMAFNMPV QGTAADLMKL AMVKLFPRLE EMGARMLLQV
901 HDELVL EAPK ERAEAVARLA KEVMEGVYPL AVPLEVEVGI GEDWLSAKE*

```

**Abbildung 6/1**  
**SEQ ID No.: 6**

**DNA-Sequenz:**

```

1   ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCTCTCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCCTGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCGTTAGA GAACATCCAG CAGTTGTGGA
951 CATCTTCGAA TACGATATTC CATTTGCAA GAGATACCTC ATCGACAAAG
1001 GCCTAATACC AATGGAGGGG GAAGAAGAGC TAAAGATTCT TGCCCTTCGAT
1051 ATAGAAACCC TCTATCACGA AGGAGAAGAG TTTGGAAAAG GCCCAATTAT
1101 AATGATTAGT TATGCAGATG AAAATGAAGC AAAGGTGATT ACTTGGAAAA
1151 ACATAGATCT TCCATACGTT GAGGTTGTAT CAAGCGAGAG AGAGATGATA
1201 AAGAGATTTC TCAGGATTAT CAGGGAGAAG GATCCTGACA TTATAGTTAC
1251 TTATAATGGA GACTCATTCG ACTTCCCATA TTTAGCGAAA AGGGCAGAAA
1301 AACTTGGGAT TAAATTAACC ATTGGAAGAG ATGGAAGCGA GCCCAAGATG
1351 CAGAGAATAG GCGATATGAC GGCTGTAGAA GTCAAGGGAA GAATACATTT
1401 CGACTTGAT CATGTAATAA CAAGGACAAT AAATCTCCCA ACATACACAC
1451 TAGAGGCTGT ATATGAAGCA ATTTTTGGAA AGCCAAAGGA GAAGGTATAC
1501 GCCGACGAGA TAGCAAAAGC CTGGGAAAGT GGAGAGAACC TTGAGAGAGT
1551 TGCCAAATAC TCGATGGAAG ATGCAAAGGC AACTTATGAA CTCGGGAAAG
1601 AATTCCTTCC AATGGAAATT CAGCTTTCAA GATTAGTTGG ACAACCTTTA
1651 TGGGATGTTT CAAGGTCAAG CACAGGGAAC CTTGTAGAGT GGTTCCTTACT
1701 TAGGAAAGCC TACGAAAGAA ACGAAGTAGC TCCAAACAAG CCAAGTGAAG
1751 AGGAGTATCA AAGAAGGCTC AGGGAGAGCT ACACAGGTGG ATTCGTGCGC
1801 CTGGACGTGG CCTATCTCAG GGCCTTGTC CTGGAGGTGG CCGAGGAGAT
1851 CGCCCGCCTC GAGGCCGAGG TCTTCCGCCT GGCCGGCCAC CCCTTCAACC
1901 TCAACTCCCG GGACCAGCTG GAAAGGGTCC TCTTTGACGA GCTAGGGCTT
1951 CCCGCCATCG GCAAGACGGA GAAGACCGGC AAGCGCTCCA CCAGCGCCGC
2001 CGTCCTGGAG GCCCTCCGCG AGGCCACCC CATCGTGGAG AAGATCCTGC
2051 AGTACCGGGA GCTCACCAAG CTGAAGAGCA CCTACATTGA CCCCTTGCCG
2101 GACCTCATCC ACCCCAGGAC GGGCCGCCTC CACACCCGCT TCAACCAGAC
2151 GGCCACGGCC ACGGGCAGGC TAAGTAGCTC CGATCCCAAC CTCCAGAACA
2201 TCCCCGTCCG CACCCCGCTT GGGCAGAGGA TCCGCCGGGC CTTATCGCC
2251 GAGGAGGGGT GGCTATTGGT GGCCCTGGAC TATAGCCAGA TAGAGCTCAG
2301 GGTGCTGGCC CACCTCTCCG GCGACGAGAA CCTGATCCGG GTCTTCCAGG
2351 AGGGGCGGGA CATCCACACG GAGACCGCCA GCTGGATGTT CGGCGTCCCC
2401 CGGGAGGCCG TGGACCCCTT GATGCGCCGG GCGGCCAAGA CGATCAACTT
2451 CGGGGTCTTC TACGGCATGT CGGCCACCG CCTCTCCAG GAGCTAGCCA
2501 TCCCTTACGA GGAGGCCAG GCCTTCATTG AGCGCTACTT TCAGAGCTTC

```

**Abbildung 6/2**  
**SEQ ID No.: 6**

```

2551 CCCAAGGTGC GGGCCTGGAT TGAGAAGACC CTGGAGGAGG GCAGGAGGCG
2601 GGGGTACGTG GAGACCCTCT TCGGCCGCCG CCGCTACGTG CCAGACCTAG
2651 AGGCCCCGGT GAAGAGCGTG CGGGAGGCGG CCGAGCGCAT GGCCTTCAAC
2701 ATGCCCCGTC AGGGCACC GC CGCGACCTC ATGAAGCTGG CTATGGTGAA
2751 GCTCTTCCCC AGGCTGGAGG AAATGGGGGC CAGGATGCTC CTTAGGTCC
2801 ACGACGAGCT GGTCTCGAG GCCCAAAAG AGAGGGCGGA GGCCGTGGCC
2851 CGGCTGGCCA AGGAGGTCAT GGAGGGGGTG TATCCCCTGG CCGTGCCCCT
2901 GGAGGTGGAG GTGGGGATAG GGGAGGACTG GCTCTCCGCC AAGGAGTGA
  
```

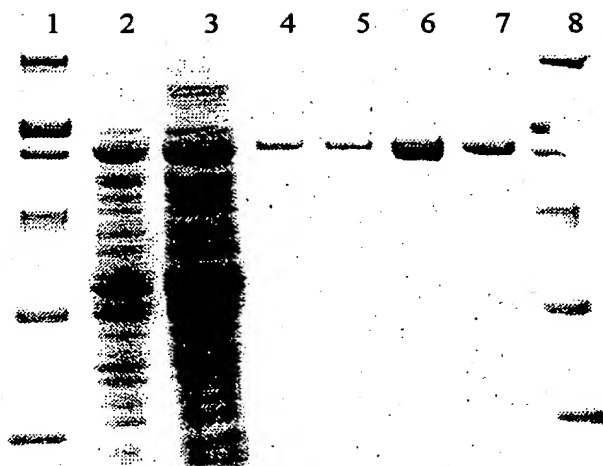
**SEQ ID No.: 12**

**Aminosäuresequenz:**

```

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51 TTSRGEPVQA VYGFASLLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRIITADK DLYQLSDRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLLEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH
301 EFGLLESPVR EHPAVVDIFE YDIPFAKRYL IDKGLIPMEG EEELKILAFD
351 IETLYHEGEE FGKGPIIMIS YADENEAKVI TWKNIDLPIV EVVSSEREMI
401 KRFLRIIREK DPDIIVTYNG DSFDFFPYLAK RAEKLGIKLT IGRDGSEPKM
451 QRIGDMTAVE VKGRIHFDLY HVITRTINLP TYTLEAVYEA IFGKPKEKVV
501 ADEIAKAWES GENLERVAKY SMEDAKATYE LGKEFLPMEI QLSRLVGQPL
551 WDVSRSSSTGN LVEWFLRKA YERNEVAPNK PSEEEYQRRL RESYTGGFVR
601 LDVAYLRALS LEVAEEIARL EAEVFRLAGH PFNLNSRDQL ERVLFDELGL
651 PAIGKTEKTG KRSTSAAVLE ALREAHPIVE KILQYRELTK LKSTYIDPLP
701 DLIHPRTGRL HTRFNQTATA TGRLLSSDPN LQNIPTVTPPL GQIRRAFIA
751 EEGWLLVALD YSQIELRVLA HLSGDNLR VFOEGRDIHT ETASWMFGVP
801 REAVDPLMRR AAKTINFGVL YGMSAHRLSQ ELAIPYEEAQ AFIERYFQSE
851 PKVRAWIEKT LEEGRRRGYV ETLFGRRRYV PDLEARVKSV REAAERMAFN
901 MPVQGTAAADL MKLAMVKLFP RLEEMGARML LQVHDELVLV APKERAEAVA
951 RLAKVMEGV YPLAVPLEVE VGIGEDWLSA KE*
  
```

**Abbildung 7**



**Abbildung 8**

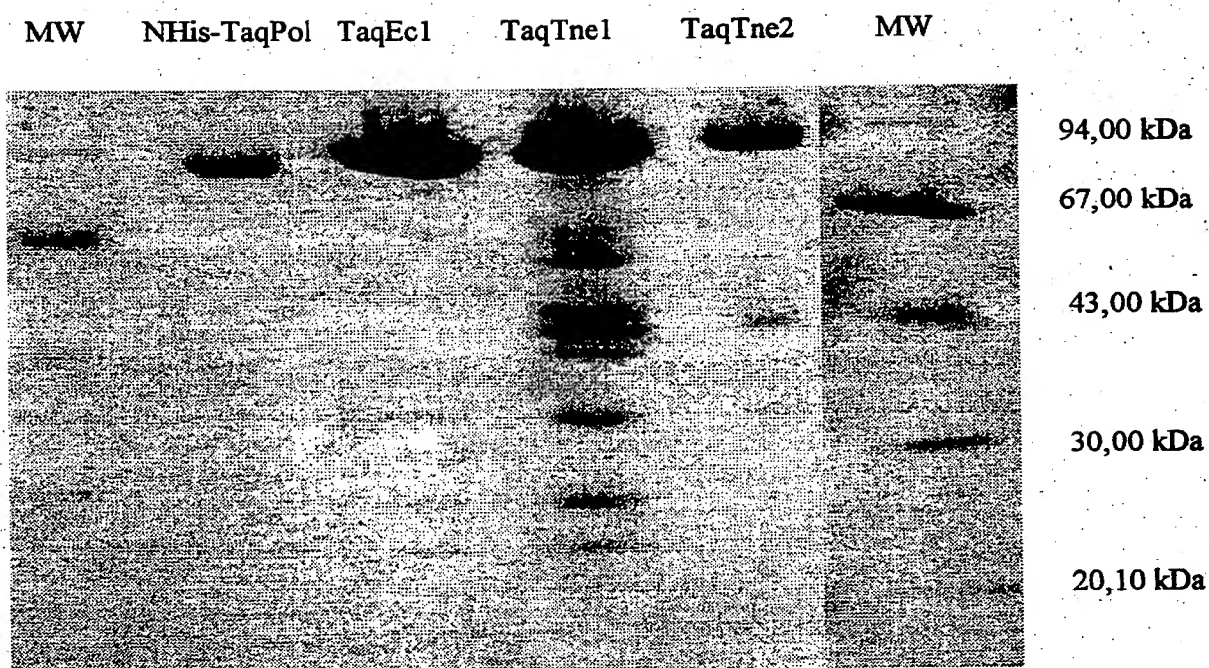




Abbildung 9

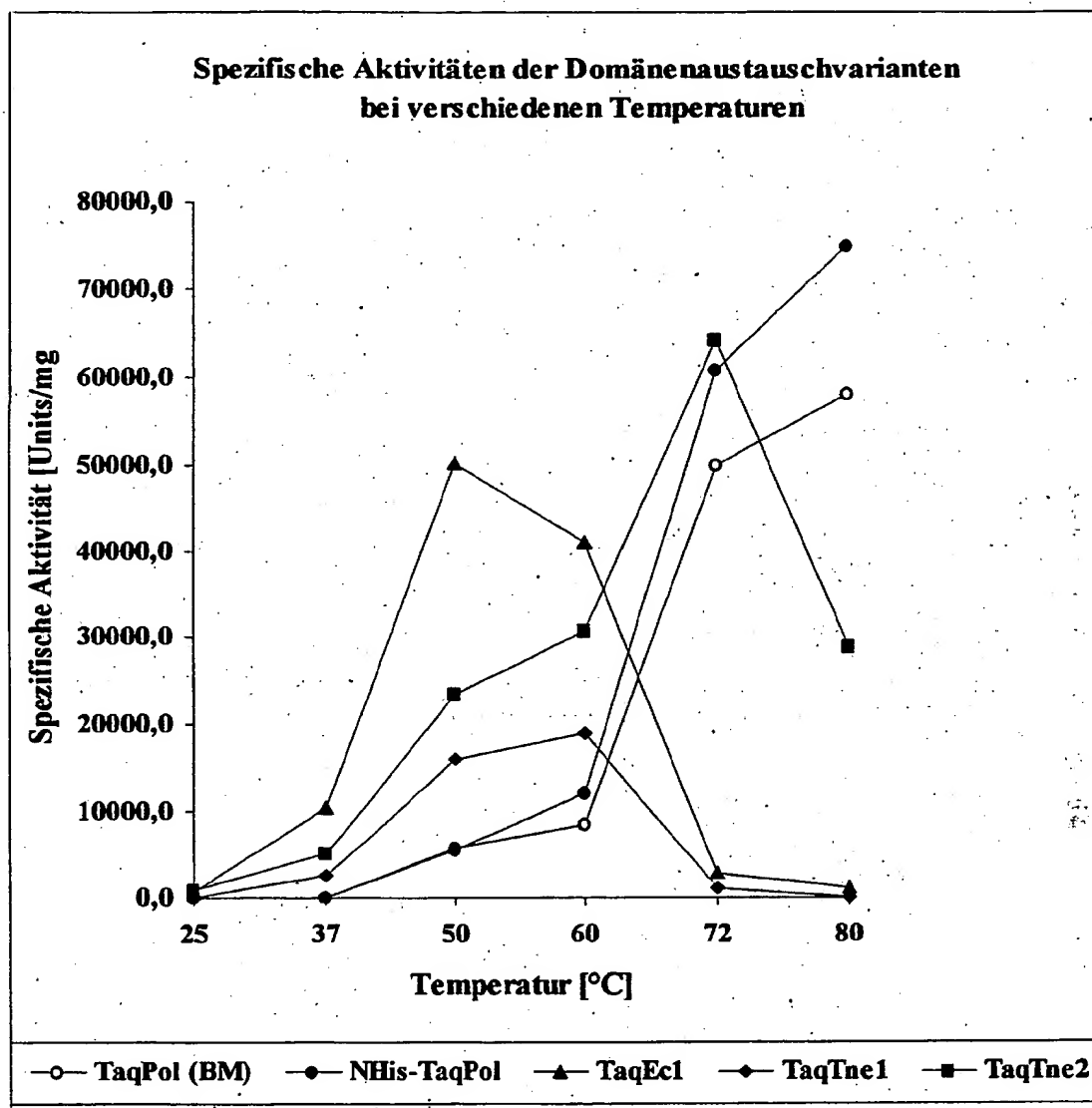


Abbildung 10

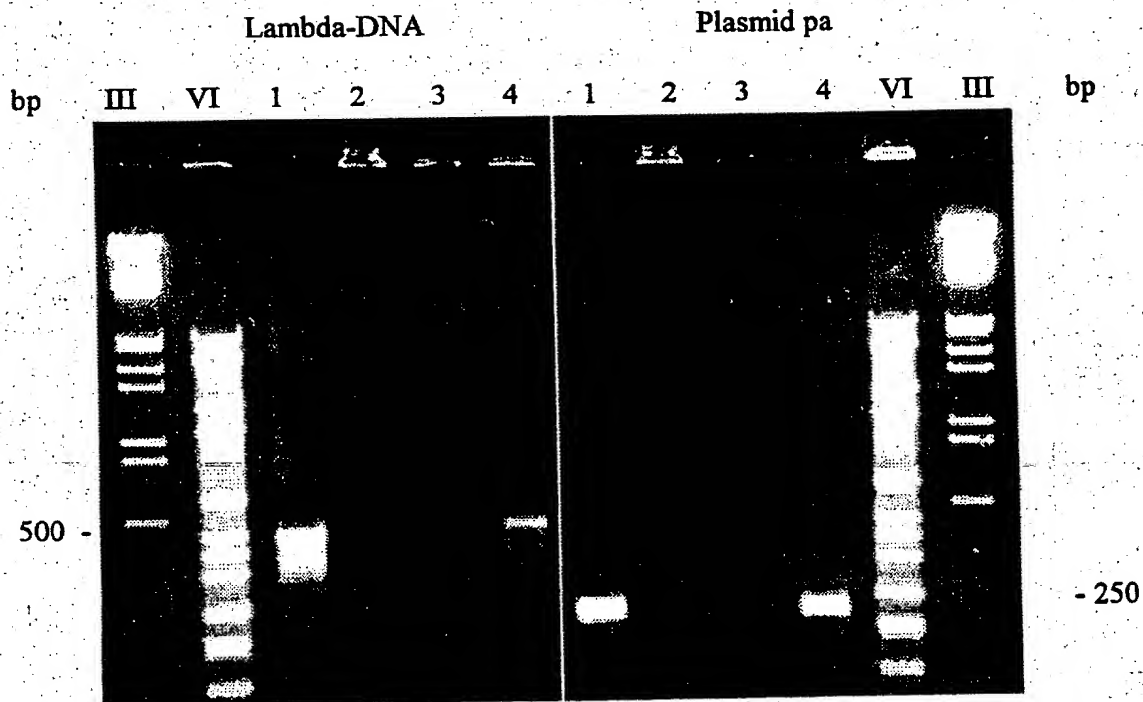
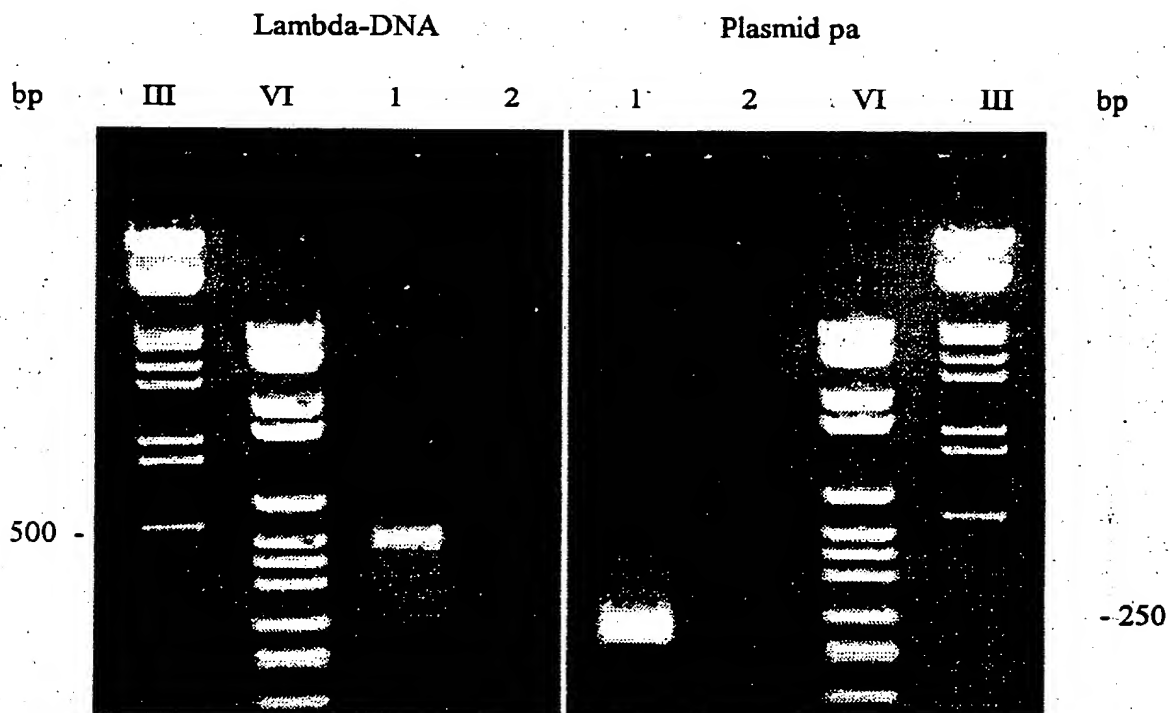
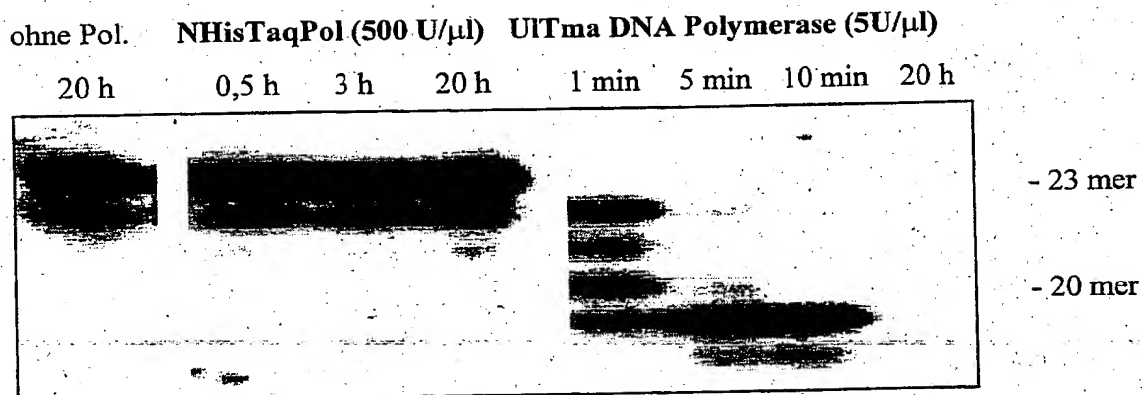


Abbildung 11



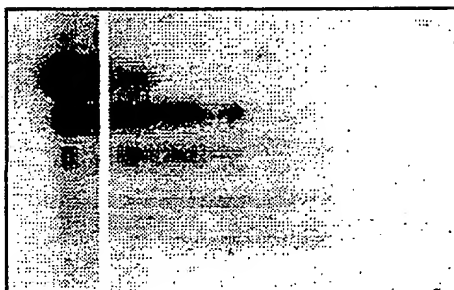
**Abbildung 12**



**Abbildung 13**

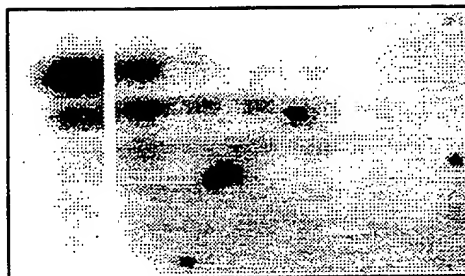
ohne Pol. TaqEcl (500 U/ $\mu$ l)

600 15 30 45 60 90 180 600 min



ohne Pol. TaqEcl (500 U/ $\mu$ l)

600 15 30 45 60 90 180 600 min



- 23 mer

- 20 mer

### Abbildung 14

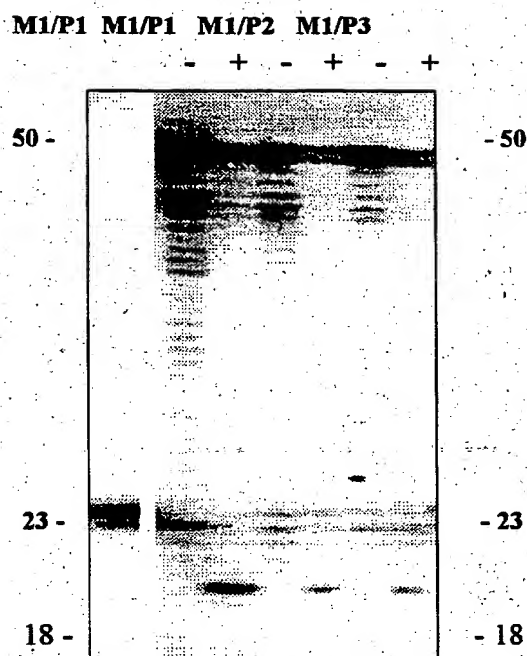


Abbildung 15

Abbau von Primern am 3'-Ende (3'-5' exonuclease assay)  
und  
Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (3'-mismatch primer correction assay)

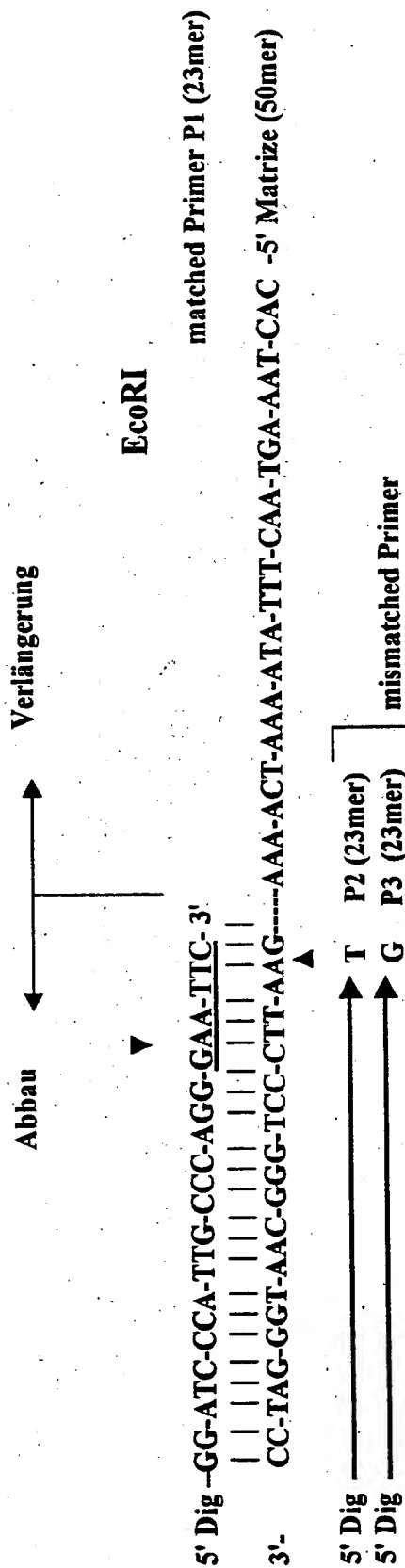


Abbildung 16

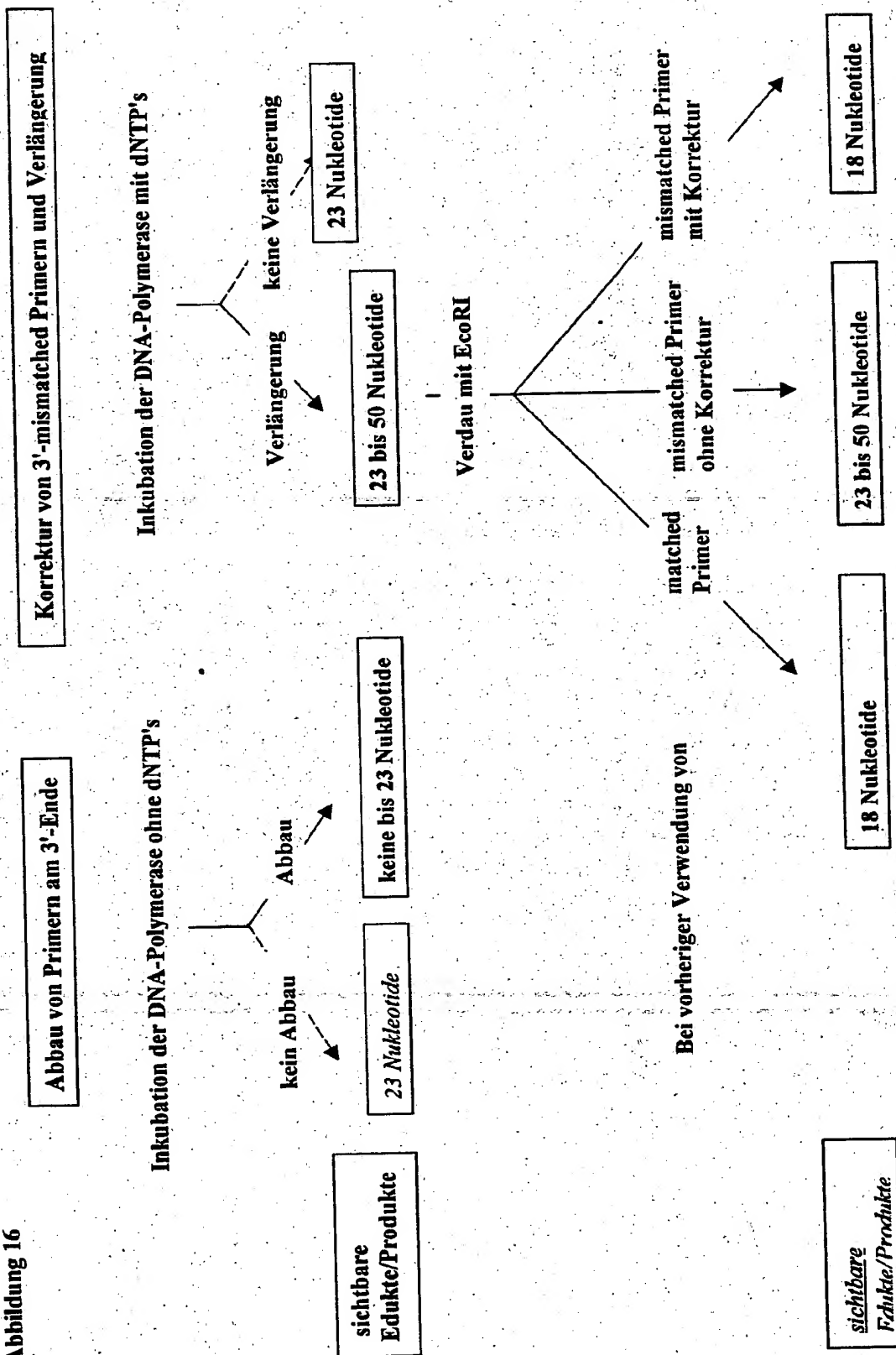




Abbildung 1/I  
SEQ ID No.: 1

## DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCCG GTCCCTCTGG
101 TCGACGGCCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCAGGCCCT GAAGGGCCCTC
151 ACCACCGAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GGCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCCTCCTT CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GSCCGGGGCC CCACGCGGGA GGACTTTCCC GGGCAACTCG CCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTOCTGG GGCCTGGGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGCGGAGCA GTCCTGGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTOCTTTT
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCGAGGG GTACCTCATC ACCCGGGCTT
551 GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAGATCCTG
751 GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA
951 TGAAGAAACA CTGAAGCGT GGATTGCGAA GCTGGA AAAA GCGCCGGTAT
1001 TTGCATTGTA TACCGAAACC GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG
1051 GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC GTAGCGGCAT ATATTCCGGT
1101 TGCTCATGAT TATCTTGATG CCCCCGATCA AATCTCTCGC GAGGTGACAC
1151 TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCCGG
1201 CAAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAAGTACG GCATTGAACT
1251 GCGTGCGATT GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCTACATT CTCAATAGCG
1301 TTGCCGCGCG TCACGATATG GACAGCCTCG CGGAAGCTTG GTTGAAGCAC
1351 AAAACCATCA CTTTGAAGA GATTGCTGCT AAAGGCAAAA ATCAACTGAC
1401 CTTTAACCA GATTGCCCTCG AAGAAGCCCG ACCTTACGCC GCGGAAGATG
1451 CAGATGTAC CTTGCAGTTG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAAA
1501 CACGAGAGGC TCCTTTGGCT TTACCGGGAG GTGGAGAGGC CCTTTCCGCG
1551 TGTCTGGCC CACATGGAGG CCACGGGGGT GCGCCTGGAC GTGSCCTATC
1601 TCRGGGCTTT GTCCCTGGAG GTGGCCGAGG AGGTGCGCCG CCTCGAGGCG
1651 GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC AACCTCACT CCCGGGACCA
1701 GCTGGAAAGG GTCTCTTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC ATCGGCAAGA
1751 CGGAGAGAGC CGGCAAGCGC TCCACGAGCG CCGCCGTCTT GAGGGCCCTC
1801 CGCGAGGCCC ACCCATCGT GGAGAAGATC CTGCACTACC GGGAGCTCAC
1851 CAGCTGAAG AGCACCTACA TTGACCCCTT GCGGCACTC ATCCACCCCA
1901 GGACGGGCGG CTTCCACACC CGCTTCAACC AGACGCGCAC GGCCACGGGC
1951 AGGCTAAGTA GTCCTGATCC CACCTCCAG AACATCCCG TCCGCACCCC
2001 GCTTGGGCG AGGATCCGCC GSGCTTCAT CGCCGAGGAG GGGTGGCTAT
2051 TGGTGGCCCT GGACTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGGCCACTC
2101 TCCGGCGAGC AGAACCTGAT CCGGGTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA
2151 CACGGAGACC GCCAGCTGGA TGTTCGGCGT CCGCGGGAG GCGGTGGACC
2201 CCTGATGCG CCGGGCGGCC AAGACCATCA ACTTCGGGT CCTCTAOGCC
2251 ATGTCGGCCC ACCGCTCTC CCAGGAGCTA GCCATCCCTT ACGAGGAGGC
2301 CCAGGCCTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG GTGCGGGCCT
2351 GGATTGAGAA GACCTGGAG GAGGCGAGGA GGCGGGGGTA CGTGGAGACC
2401 CTCTTCGGCC GCGGCGGCTA CGTGCGAGAC CTAGAGGCCC GGGTGAAGAG
2451 CGTGGCGGAG GCGGCGGAGC GCATGGCCTT CAACATGCCC GTCCAGGGCA
2501 CCGCCGCGCA CCTCATGAAG CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCAGGCTG
```

Abbildung 1/2  
SEQ ID No.: 1

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGCAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT  
2601 CGAGGCCCCA AAGGACAGGG CGGAGGCCCT GGGCCGGCTG GCCAAGGAGG  
2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCCTGC CCCTGCAGGT GGAGGTGGGG  
2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAGGAG TGA

SEQ ID No.: 7

Aminosäuresequenz:

1 MRGSHHHHHH AADDDDMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL  
51 TTSRGEFVQA VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPST RHEAYGGYKA  
101 GRAPTRPDDF RQLALIKELY DLLGLARLEV PGYEADQVLA SLAKKAEKEG  
151 YEVRIITADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPWLWEKYG LRPDQWADYR  
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIRKIL  
251 AKMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH  
301 EFGLLSPFD NYVTILDEET LKAWIAKLEK APVFAPDTET DGLDNISANL  
351 VGLSFAIEPG VAAYIPVAND YLDAPDQIEE ERALELLKPL LEDEKALKVG  
401 QNLKYDRGIL ANYGIELEGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDH DSLAEERWLK  
451 KNTITFEETAG KGENQLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTIQL HLKMWPDLOK  
501 HERLLNLYRE VERPLSAVLA HMEATGVRLD VAYLRALSLE VAEVVARLEA  
551 EVFRLAGHFF NLNSRDQLER VLEDELGLPA IGKTEKTGKR STSAAVLEAL  
601 REAKPIVEKI LQYRELTKLK STYIDPLPOL IHPRTGRLHT RPNQTATATG  
651 RLSSSDPNLQ NIPVRTPLGQ RIRRAFIABE GWLLVALDYS QTELRLVLAHL  
701 SGDENLIRVF QEGRDHET ASWMEGVFRE AVDPLMRRAA KTFNFGVLYG  
751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPK VRAWIEKTL EGRRGYVET  
801 LEGRRYVPD LEARVKSVE AAEEMAFNMP VQGTADLMK LAMVKLFPRL  
851 EEMGARMLLQ VHDELVLSP KERAEAVARL AKEVMEGVYP LAVPLEVEVG  
901 IGEDWLSAKE

## Abbildung 2/1

SEQ ID No.: 2

## DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GGTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCTCTCTGG
101  TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCCTC
151  ACCACCAAGC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAGAGAG
201  CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGAGGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251  ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAGGGCG
301  GGCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCTCATCAA
351  GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGTGGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401  AGGCGGAGCA CGTCTGGGCC AGCCTGGCCA AGPAGGCGGA AAAGGAGGGC
451  TACGAGGTCC GATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501  CGACCGCATC CACGTCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551  GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCC ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601  GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACTTT CCGGGGGTCA AGGGCATCGG
651  GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701  TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAGGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751  GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCTTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801  CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851  AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CTTCTCCAC
901  GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCTCCTTGA
951  TGAAGAAACA CTGAAAGCGT GATTGCGGAA GCTGGAAAAA GCGCCGGTAT
1001 TTGCATTTGA TACCGAAACC GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG
1051 GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC GTAGCGGCAT ATATTCCGGT
1101 TGCTCATGAT TATCTTGATG CGCCCGATCA AATCTCTCGC GAGCGTGCAC
1151 TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCCGG
1201 CAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAACTACG GCATTGAACT
1251 GCGTGGGATT GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCTACATT CTCAATAGCG
1301 TTGCGGGCGG TCACGATATG GACAGCCTCG CGGAACGTTG GTTGAAGCAC
1351 AAAACCATCA CTTTGAAGA GATTGCTGGT AAAGGCCAAA ATCAACTGAC
1401 CTTTAACCAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCGG ACGTTACGCC GCGAAGATG
1451 CAGATGTCAC CTTGCAGTGG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAA
1501 CACAAAGGGC CGTTGAACGT CTTGAGAAAT ATCGAAATGC CCGTGGTGCC
1551 GGTGCTTTCA CGCATTGAAC GTAACGGTGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC
1601 TCAGGGCCTT GTCCCTGGAG GTGGCCGAGG AGATCGCCCG CCTCGAGGCC
1651 GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC AACCTCAACT CCCGGGACCA
1701 GCTGGAAGG GTCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC ATCGGCPAGA
1751 CGGAGAAGAC CGGCAAGCGC TCCACGAGCG CCGCCGTCTT GGAGGCCCTC
1801 CGCGAGGCCC ACCCCATCGT GGAGAGATC CTGCAGTACC GGGAGCTCAC
1851 CAAGCTGAAG AGCACCTACA TTGACCCCTT GCCGGACCTC ATCCACCCCA
1901 GGACGGGCGG CTTCCACACC CGCTTCAACC AGACGGCCAC GCGCAGGGC
1951 AGGCTAAGTA GCTCCGATCC CAACCTCCAG AACATCCCGG TCCGCACCCC
2001 GCTTGGGCAG AGGATCCGCC GGGCCTTCAT CGCCGAGGAG GGGTGGCTAT
2051 TGGTGGCCCT GGAATATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCACCTC
2101 TCCGGCGACG AGAACCTGAT CCGGCTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA
2151 CACGGAGACC GCCAGCTGGA TGTTGGGCGT CCCCCGGGAG GCGTGGACC
2201 CCTGATGCG CCGGGCGGCC AAGACCATCA ACTTCGGGGT CCTCTACGGC
2251 ATGTGCGGCC ACCGCTCTC CCAGGAGCTA GCCATCCCTT ACGAGGAGGC
2301 CCAGGCTTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG GTGCGGGCCT
2351 GGATTGAGAA GACCTTGGAG GAGGCGAGGA GCGGGGGTA CGTGGAGACC
2401 CTCTTCGGCC GCGCGCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCG GGGTGAAGAG
2451 CGTGGGGGAG GCGCGCGAGC GCATGGCCTT CACATGCCC GTCCAGGGCA
2501 CCGCCGCCGA CCTCATGAAG CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCAGGCTG
```

## Abbildung 2/2

## SEQ ID No.: 2

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT  
 2601 CGAGGCCCCA AAGGAGAGGG CGAGGCGCGT GCGCCGGCTG GCCAAGGAGG  
 2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC COCTGGAGGT GGAGCTGGGG  
 2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CCGCAGGAG TGA

## SEQ ID No.: 8

## Aminosäuresequenz:

1 MRGSHHHHHH AAODDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL  
 51 TTSRGEPVQA VYGFAXSLIK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA  
 101 GRAPTPEDFF RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADVDLA SLAKKAEKEG  
 151 YEVRILTADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR  
 201 ALTGDESDNL PGVKGIGERT ARKLLSEWGS LEALLLNLDL LKPAIRKIL  
 251 AHMDOLKLSW DLAKVRTDLF LEVDFAKRRE PDRSRLRAFL ERLEFGSLLH  
 301 EFGILESPYD NYVTILDEET LKAWIAKLEK APVEAFDTET DSLDNISANL  
 351 VGLSFAIEPG VAAYIPVAHD YLDAPDQISR ERALELLKPL LEDEKALKVG  
 401 QNLKYDRGIL ANYGIELRGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDM DSLAERNLKH  
 451 KTITFEEIAG KGNQGLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTLQL HLKMWFDLQK  
 501 HKGFLNVFEM IEMFLVPVLS RIERNGVRLD VAYLRALSLE VAEETARLEA  
 551 EVFRLAGHPF NLNSRDQLER VLFDELGLPA IGKTEKTGKR STSAAVLEAL  
 601 REAKPIVEKI LQYRELTCLK STYIDPLFDL INPRTGRLHT RFNQATATATG  
 651 RLSSSDENIQ NIFVRTPLGQ RIRRAFIABE GNLLVALDYS QIELAVLAHL  
 701 SGDENLIRVF QEGRDINTET ASWMFGVPRE AVDPLMRRAA KTINFGVLYG  
 751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPE VRAWIENTLE EGRRGYVET  
 801 LFGRRRYVPD LEARVKSVRE AERMAFNMP VQGTADLMK LAMVKLFPRL  
 851 EEMGARMLLQ VHDELVLLEP KERAFAVARL AKEVMEGVYP LAVPLEVEVG  
 901 IGEDWLSAKE

## Abbildung 3/1

SEQ ID No.: 3

## DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGCT CGCCTCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGGCCG GTCTCTCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCC GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAGG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAGGCC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CTTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCTCATCAA
351 CGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTGAGAGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCTGGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC GACTACCGG
601 GCGCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCGGGGCTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGCGGGGAG CCCGACGGG
851 AGAGGCTTAG GCGCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAGAA
951 CCTGGTGGAA TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCTTCTGT
1001 TCGCCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCTTTTCTG CTGCGACATT
1051 GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG GAAGCGTACT ACATACCCT
1101 CCATCATAGA AACGCCCCAG ACCTGGATGA AAAAGAAATT CTGAAAAGC
1151 TAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAAATTTG
1201 AAATTGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTGAAC CTGTCCCTCC
1251 TCACTTCGAC ACGATGATAG CCGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAGA
1301 AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAATGACC
1351 TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTGATTT
1401 TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCCG
1451 ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAACT CCACGAGGAG
1501 AGGCTCCTTT GGCTTTACCG GGAGGTGGAG AGCCCCCTTT CCGCTGTCT
1551 GGCCACATG GAGGCCACGG GGGTGCCTCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601 CTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCGGCTCGA GGCCGAGGTC
1651 TTCCGCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCCGGG ACCAGCTGGA
1701 AAGGGTCTC TTTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751 AGACCGGCAA GCGCTCCACC AGCGCCGCGG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801 GCCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851 GAAGAGCACC TACATTGACC CTTTGCAGGA CCTCATCCAC CCCAGCAGG
1901 GCCGCTCCA CACCCGCTTC AACAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951 AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCGCTCCGCA CCCGCTTGG
2001 GCAGAGGATC CGCCGGGCTC TCATCGCCGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051 CCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC
2101 GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GCGCGGGACA TCCACACGGA
2151 GACCGCCAGC TCGATGTTCC GCGTCCCCCG GGAGGCGGTG GACCCCTGTA
2201 TGCGCCGGGC GGCCAAGACC ATCAACTTCG GGTCTCTTA CGGCATGTCC
2251 GCCCACCGCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCCAGGC
2301 CTTCAATTAG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAGGTGCGG GCCTGGATTG
2351 AGAAGACCTT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GGTACGTGGA GACCTCTTC
2401 GGCCGCGGCC GCTACGTGCC ACACCTAGAG GCCCGGTGTA AGACGTCG
2451 GGAGCGGCC GAGCGCATGG CTTCAACAT GCCGTCCAG GGCACGCGG
2501 CCGACCTCAT GAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTTCCCGAG GCTGGAGGAA
```

## Abbildung 3/2

SEQ ID No.: 3

2551 ATGGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC  
 2601 CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG GAGGTCATGG  
 2651 AGGGGGGTGTA TCCCTGGGCC GTGCCCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG  
 2701 GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA

SEQ ID No.: 9

## Aminosäuresequenz:

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRC MLPLFEPKGR VILVDGHHLA YRTFHALKGL  
 51 TTSRGEFVQA VYGFASLEK ALKEDGDAVI VVEDAKAPSF RHEAYGGYKA  
 101 GRAPTPEDEF RQLALIKEIV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKASKEG  
 151 YEVRIITADK DLYQLLSERI NVLRPEGYLI TPANLWEKYG LRPDQWADYR  
 201 ALTGOESDNL PGVKGIGEXT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIRBKIL  
 251 AHMDLKLST DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAF LERLEFGSLH  
 301 EIGLLESPEV GYRIVKDLVE FEKLEKLERE SPSEFIDLET SSIDPFDCDI  
 351 VGISVSFKEK EAYYIPLHR NAQNLDEKEV LEKLEKELED FGAKIVGQNL  
 401 KEDYKVLNVK GVEPVVPSFD TMIAAYLLEP NEKKFNLDOL ALKFLOYKMT  
 451 SYQELMSFSS PLFGESFADV FVEKAANYSC EDADITYRLY KILSLKLEEE  
 501 RLLWLYREVE RPLSAVLAMH EATGVRLOVA YLRALSLEVA EEIARLEAEV  
 551 FRLAGHPFNL NSRDQLERVL FDELGLPAIG KTEKTGKRST SAAVLEALRE  
 601 AHPIVEKILQ YRELTKLKST YIDPLPDLIH PRTGRLHTRF NQTATATGRL  
 651 SSSDPNLQNI PVRTPLGQRI RRAFLAEZGN LLVALDYSQI ELRVLAHLSC  
 701 DENLIRVPQE GRDIHTETAS WMFGVPREAV DPLMRRRAKT INFGVLYGMS  
 751 AHRLSQELAI PYEEAQAFIE RYFQSFPPKVR AWIEKTLBEG RRRGYVETLF  
 801 GRRYVPDLE ARVKSVDREA ERMAFNMPVQ GTAADLMKLA MVKLFPRLEE  
 851 MGARMLLQVH DELVLEAPKE RAEAVARLAK EVMEGVYPLA VPLEVEVGIG  
 901 EDWLSAKE

Abbildung 4/1  
SEQ ID No.: 4

## DNA-Sequenz:

```

1  ATGAGGGGGCT CGCATCACCA TCACCTTCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCCG GTCTCTCTGG
101  TCGACGGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAAGGCTCT
151  ACCACCAAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201  CCTCCTCAAG GCGCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251  ACSCCAAGGC CCCCTCTTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAGGGCG
301  GSCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTTCC CGGCACTCG CCCTCATCAA
351  GGAGCTGGTG GACCTCTGGG GGCTGGGCGG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401  AGGCGGACGA CGTCTCTGGC AGCTTGCCCA AGAAGGCGGA AAGGAGGGGC
451  TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501  CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCGAGGG GTACCTCATC ACCCGGGCT
551  GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCGCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601  GCGCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCGGGGTCA AGGGCATCGG
651  GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701  TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAGGCGCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751  GCGCACATGG ACGATCTGAA CCTCTCTCTG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801  CGACCTGCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCGGACCGGG
851  AGAGGCTTAG GGCCTTCTTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CTTCTCTCAC
901  GAGTTCCGCC TTCTGGAAG CCCCCCGTT GATACAGAA TAGTGAAGA
951  CCGGTGGA TTTGAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCTTCTG
1001  TCGCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCTTTTCTG CTGCGACATT
1051  GTGGGTATCT CTCTCTCTTT CAAACCAAAG GAAGCGTACT ACATACCACT
1101  CCATCATAGA AACCCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT CTGAAAAGC
1151  TAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTG
1201  AAATTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC
1251  TCACTTGAC ACCATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA
1301  AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGGATA CAAATGACC
1351  TCTTACCAGG AACTCATGTC CTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT
1401  TCGCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCAG
1451  ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAACT CCACGAGGCA
1501  GATCTGAGA ACGTGTCTA CAAGATAGAA ATGCTCTTGT TGAGCGTCT
1551  TGCACGGATG GAACTGAACG GTGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601  CTTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCGGCTCTGA GGCCGAGGTC
1651  TTCCGCTGCG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCGGG ACCAGCTGGA
1701  AAGGGTCTTC TTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751  AGACCGGCAA GCGCTCTACC AGCGCGGCGG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801  GCGCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851  GAAGAGCAC TACATTCACC CTTGCGCGGA CCTCATCCAC CCGAGGACGG
1901  GCGGCTTCCA CACCGCTTC AACAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951  AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCGTCCGCA CCGGCTTGG
2001  GCAGAGGATC CGCGGGGCT TCATGGCGGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051  CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC
2101  GACGAGAAC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACAGGGA
2151  GACCGCCAGC TGGATCTTCC GCGTCCCCCG GGAGCGCGTG GACCCCTGA
2201  TCGCGCGGGC GGCAAGACC ATCAACTTCG GGGTCTCTA CGGCATGTCT
2251  GCGCACCGGC TCTCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCGCAGGC
2301  CTTCAATGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCC CAAGGTGCGG CCGTGGATTG
2351  AGAGACCCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GGTACGTGGA GACCTCTTC
2401  GGCGCGCGCC GGTACGTGCC AGACCTAGAG GCGCGGTGA AGAGCGTCCG
2451  GAGCGCGGCC GAGCGCATGG CTTCAACAT GCGCGTCCAG GCGCGCGCG
2501  CCGACCTCAT GAAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTTCCCGAG GCTGGAGGAA

```

**Abbildung 4/2**
  
**SEQ ID No.: 4**

2551 ATGGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC
   
 2601 CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG GAGGTCAATGG
   
 2651 AGGGGGGTGTA TCCCGTGGCC GTGCCCTTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG
   
 2701 GAGGACTGGC TCTCGCCCAA GGAGTGA

**SEQ ID NO.: 10**

**Aminosäuresequenz:**

1	MKGSHHHHHH	AADDDDKMRG	MLPLFEPKGR	VLLVDGHHLA	YRTFHALKGL
51	TTSRGEPVQA	VYGFAKSLK	ALKEDGDAMI	VVFDAKAPST	RHEAYGGYKA
101	GRAFTPEDFP	RQLALINKLV	DLGLARLEV	PGYEADDVLA	SLAKKAEKEG
151	YEVRLTADK	DIYQLLSARI	HVLHPEGYLI	TPAWLWEKYG	LAPDQWADYR
201	ALTGDESDEL	PGVKGIGKKT	ARKLLEWGS	LEALLKNLDR	LKPAIRKIL
251	AHMDLKLW	DLAKVRTDLF	LEVDFAKRRE	EDRERLRRAFL	ERLEFGSLH
301	EFGLLESPPV	GYRIVKDLVE	FEKLIEKLRE	SPSFAIDLET	SSLDFWDCDI
351	VGISVSFKPK	EAYYIPLHHR	NAQNLDEKEV	LKKLKEILED	PGAKIVGQNL
401	KFDYKVLWV	GVEPVFPKED	TMIRAYLLEP	NEKKFNLDOL	ALKFLGYKMT
451	SYQELMSFSS	PLFGFSFADV	PVEKAANYSC	EDADITYRLY	KILSLKLHEA
501	DLENVFIKIE	MPLVSVLARM	EIMGVRLDVA	YLAALSLEVA	EEIARLEAEV
551	ERLAGHPFNL	NSRDQLERVL	FDELGLPAIG	KTEKTGKRST	SAAVLEALRE
601	ANPIVEKILQ	YRELTKLKST	YIDPLPDLIH	PRTGRLLHTRF	NOTATATGRL
651	SSSDPNLONI	PVRTPLGQRI	RRAFIAEEGW	LLVALDYSQE	ELRVLAHLTG
701	DEMLIRVFQE	GRDINTETAS	WMFGVPREAV	DPLMRRRAKT	INFGVLYGMS
751	ANFLSQELAI	PYEZAQAFIE	RYFQSFPKVR	AWIEKTLLEG	RRRGYVETLF
801	GARRYVPDLE	ARVKSUREAA	ERMAFNMPVQ	CTAADLMKLA	MVKLFPRLLE
851	MGARMLLQVH	DELVLKAPKE	RAEAVARLAK	EVMEGVYPLA	VFLEVEVGIG
901	EDWLSAKE				



## Abbildung 5/1

SEQ ID No.: 5

## DNA-Sequenz:

```

1  ATGAGGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACC ATGACGATAA
51  AATGAGGGGGC ATGCTACCGC TATTGAGCC CAAGGGCCCG GTCTCTCTGC
101  TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GARGGGCCCTC
151  ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAC
201  COTCCTCAAG GCGCTCAAGG AGGACGGGGA CCGGTGATC GTGGTCTTG
251  ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301  GCGGGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCTCATCAA
351  GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401  AGGCGGACGA CGTCTGGGCC AGCCTGGCCA AGAAGCGGGA AARGGAGGGC
451  TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501  CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551  GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCGCG ACCAGTGGEC CGACTACCGG
601  GCGCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651  GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701  TCCTCAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAGATCCTG
751  GCGCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTCCGCAC
801  CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGCGGGGAG CCGGACCGGG
851  AGAGGCTTAG GCGCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG COTCCTCCAC
901  GAGTTGCGCC TTCTGGAAAG CCCCCATCCA GCAGTTGTGG ACATCTTCGA
951  ATACGATATT CCATTTGCAA AGAGATAGCT CATCGACAAA GGCCTAATAC
1001  CAATGGAGGG GGAAGAAGAG CTAAAGATTG TTGCCTTCGA TATAGAAACC
1051  CTCTATCACG AAGGAGAAGA GTTTGGAAAA GCGCCATTA TAATGATTAG
1101  TTATGCAGAT GAAATGAAG CAAAGGTGAT TACTTGGAAA AACATAGATC
1151  TTCCATACGT TGAGGTTGTA TCAAGCGAGA GAGAGATGAT AAAGAGATTT
1201  CTCAGGATTA TCAGGGAGAA GGATCCTGAC ATTATAGTTA CTTATAATGG
1251  AGACTCATTC GACTTCCCAT ATTTAGCGAA AAGGGCGAA AACTTGGGA
1301  TTAAATTAAC CATTGGAAGA GATGGAAGCG AGCCCAAGAT GCAGAGAATA
1351  GCGCATATGA CCGCTGTAGA AGTCAAGGGA AGAATACATT TCGACTTGTA
1401  TCATGTAATA ACAAGGACAA TAAATCTCCC AACATACACA CTAGAGGCTG
1451  TATATGAAGC AATTTTTTGA AAGCCAAAGG AGAAGGTATA CCGCGACGAG
1501  ATAGCAAAGC COTGGGAAAG TGGAGAGAAC CTTGAGAGAG TTGCCAATA
1551  CTCGATGGAA GATGCAAAGG CAACTTATGA ACTCGGGAAA GAATTCCTTC
1601  CAATGGAAAT TCAGCTTTCA GAGAGGCTCC TTTGGCTTTA CCGGGAGGTG
1651  GAGAGGCCCC TTTCGCTGT CCTGGCCCAAC ATGGAGGCCA CCGGGGTGCG
1701  COTGGACGTG GCCTATCTCA GGGCCTTGTC COTGGAGGTG GCGAGGAGA
1751  TCGCCCGCCT CGAGGCGGAG GTCTTCGCCC TGGCCGGCCA CCGCTTCAAC
1801  CTCACCTCCC GGGACCAGCT GGAAGGGGTC CTCTTTGACG AGCTAGGGCT
1851  TCCCGCCATC GGCAGACGG AGAAGACCGG CAAGCGCTCC ACCAGCGCCG
1901  CCGTCTCTGA GCGCCTCCGC GAGGCCCACC CCATCGTGGA GAGATCCTG
1951  CAGTACCGGG ACCTCACCAA GCTGAAGAGC ACCTACATTC ACCCCTTGCC
2001  GGACCTCATC CACCCGAGGA CCGGCCGCT CCACCCCGC TTCACCCAGA
2051  CCGCCACGGC CACGGGCAGG CTAAGTAGCT CCGATCCCAA COTCCAGAAC
2101  ATCCCCGTCC GCACCCCGCT TGGGCAGAGG ATCCGCCGGG COTTCATCGC
2151  CGAGGAGGGG TGGCTATTGG TGGCCCTTGA CTATAGCCAG ATAGAGCTCA
2201  GGGTGCTGGC CCACCTCTCC GCGGACGAGA ACCTGATCCG GGTCTTCCAG
2251  GAGGGGCGGG ACATCCACAC GGAGACCGCC AGCTGGATGT TCGGCTCCC
2301  CCGGGAGGCC GTGGACCCCC TGATGCGCCG GCGGCCAAG ACCATCAACT
2351  TCGGGGTCTT CTACGGCATG TCGGCCACCC GCCTCTCCA GAGCTAGCC
2401  ATCCCTTACG AGGAGGCCCA GCGCTTCATT GAGCGTACT TTCAGAGCTT
2451  CCCCAGGTG CCGGCTTGGG TTGAGAAGAC COTGGAGGAG GCGAGGAGGC
2501  GGGGTACGT GGAGACCTC TTCGGCGCC GCGCTACGT GCGGACCTA

```

**Abbildung 5/2**  
**SEQ ID No.: 5**

```

2551 GAGGCCCGGG TGAAGAGCGT GCGGGAGGCG GCGGAGCGCA TGGCCTTCAA
2601 CATGCCCGTC CAGGGCACCG CCGCCGACCT CATGAGCTG GCTATGGTGA
2651 AGCTCTTCCC CAGGCTGGAG GAAATGGGGG CCAGGATGCT CCTTCAGGTC
2701 CACGAAGAGC TGGTCTCGA GGGCCCAAAA GAGAGGGCGG AGGCCGTGGC
2751 CCGGCTGGCC AAGGAGGTCA TGGAGGGGGT GTATCCCTCG GCCGTGCCCC
2801 TGGAGGTGGA GGTGGGGATA GGGGAGGACT GGCTCTCCGC CAGGAGTGA

```

**SEQ ID No.: 11**

**Aminosäuresequenz:**

```

1  MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLFLEPKGR VLLVDGHHLA YRTTHALKGL
51  TTSRGEPVQR VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVEDAKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DDLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRIITADK DLYQLLSMRI HVLNPEGYLI TPANLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGKKT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAPL ERLEFGSELH
301 EFGLLESFHP AVVDIFETDI FFAKHYLIDK GLIPMEGEE EKKILAFDIET
351 LYHEGEEFGR GPIIMISYAD ENEAKVITWR NIDLPYVEVV SSEREMIKRF
401 LRIIREKDPD IIVTYNGDSF DFPYLAKRAE KLGIKLTIGR DGSEPKMQRI
451 GDMTAVTVKG RIHEOLYHVI TRTINLPTYT LEAVYEALFG KPKEKVIYAE
501 IAKAWESGEN LERVAKYSME DAKATYELGK EFLPMELQLS ERLLWLYREV
551 ERPLSAVLAH MEATGVRLDV AYLRLSLEV AEEIARLEAE VFRLAGHPFN
601 LNSRDQLERV LFDELGLPAI GKTEKTGKRS TSAAVLEALR EAHPIVEKIL
651 QYRELTKLKS TYIOPLPOLI HPRTGRLNTR FNQTATATGR LSSSDPNLQK
701 IPVRTPLQQR IRRAFIASEG WLLVALDYSQ IELRVLANLS GDNELIRVFQ
751 EGRDIHTETA SWMEGVPREA VDFLMRRPAK TINFGVLYGM SAHRLSQELA
801 IPYEEAQAFI ERYFQSFPKV RANIEKTLER GRARGYVETL FGRARYVPDL
851 EARVKSVREA AERMAFNMPV QGTADLMKL AMVKLFPRLE EMGARMLLOV
901 HDELVLAPK ERAEAVARLA KEVMEGVYPL AVPLEVEVGI GEDWLSAKE*

```

**Abbildung 6/1**  
**SEQ ID No.: 6**

**DNA-Sequenz:**

```

1   ATGAGGGGCT CGCATCAGCA TCACCATCAC GCTGCTGACC ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGGCGG GTCTCTCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAGGGGCTC
151 ACCACAGCC GGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAGAG
201 CCTCTCAGG GCGCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGCTCTTTG
251 ACGCCAGGC CCGCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC CCACGCGCGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCTTGCC AGCCTGGCCA AGAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CAGCTCCTCC ACCCGAGGGG GTACCTCATC ACCCGGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCGCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCGCTGACCG GCGACGAGTC CGACACCTT CCGGGGTCA AGGCATCGG
651 GGCAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGGCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCTTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGSTGCCGAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCCA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGCCAG CCTCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAG CCCCCTTAGA GAACATCCAG CAGTTGTGGA
951 CATCTTCGAA TACGATATTC CATTTGCAA GAGATACCTC ATCGACAAAG
1001 GCCTAATACC AATGGAGGGG GAAGAAGAGC TAAAGATTCT TGCTTCGAT
1051 ATAGAAACCC TCTATCAGCA AGGAGAAGAG TTTGGAAAG GCCCAATTAT
1101 AATGATTAGT TATGCAGATG AAAATGAAGC AAAGGTGATT ACTTGGAAA
1151 ACATAGATCT TCCATACGTT GAGGTTGTAT CAAGCGAGAG AGAGATGATA
1201 AAGAGATTTC TCAGGATTAT CAGGAGAAAG GATCCTGACA TTATAGTTAC
1251 TTATAATGGA GACTCATTCG ACTTCCCATA TTTAGCGAAA AGGGCAGAAA
1301 AACTTGGGAT TAAATTAACC ATTGGAAGAG ATGGAAGCGA GCGCAAGATG
1351 CAGAGATAG GCGATATGAC GGCTGTAGAA GTCAAGGGAA GAATACATTT
1401 CGACTTGTAT CATGTAATAA CAAGGACAAAT AAATCTCCA ACATACACAC
1451 TAGAGGCTGT ATATGAAGCA ATTTTGGAA AGCCAAAGGA GAAGTATAC
1501 GCGGACGAGA TAGCAAAGC CTGGGAAAGT GGAGAGAACC TTGAGAGAT
1551 TGCCAAATAC TCGATGGAAG ATGCAAAGGC AACTTATGAA CTCGGGAAG
1601 AATTCCTTCC AATGGAAATT CAGCTTTCAA GATTAGTTGG ACAACCTTTA
1651 TGGGATGTTT CAAGGTCAAG CACAGGGAAC CTTGTAGAGT GGTTCCTTACT
1701 TAGGAAAGCC TACGAAAGAA ACGAAGTAGC TCCAAACAAG CCAAGTGAAG
1751 AGGAGTATCA AAGAAGGCTC AAGGAGAGCT ACACAGGTGG ATTCGTGCGC
1801 CTGGACGTGG CCTATCTCAG GGCCTTGTCC CTGGAGGTGG CCGAGGAGAT
1851 CGCCCGCCTC GAGGCCGAGG TCTTCCGCTT GGCCGGCCAC CCCTTCAACC
1901 TCAACTCCCG GGACCAAGCTG GAAAGGGTCC TCTTTGACGA GCTAGGGCTT
1951 CCGGCCATCG GCAAGACGGA GAGACCGGC AAGCGCTCCA CCAGCGCCGC
2001 CGTCTTGAG GCGCTCCGCG AGGCCCACCC CATCGTGGAG AAGATCCTGC
2051 AGTACCGGGA GCTCACCAAG CTGAAGAGCA COTACATTGA CCCCTTGCCG
2101 GACCTCATCC ACCCCAGGAC GGGCCGCTC CACACCGCTT TCAACCAGAC
2151 GCGCCAGGCC ACGGCCAGGC TAAGTAGCTC CGATCCCAAC CTCAGACACA
2201 TCCCCGTCCG CACCCGCTT GGGCAGAGGA TCCGCCGGGC CTTTCATCGC
2251 GAGGAGGGGT GGCTATTGGT GGCCCTGGAC TATAGCCAGA TAGAGCTCAG
2301 GGTGCTEGCC CACCTCTCCG CGCAGGAGAA CCTGATCCGG GTCTTCCAGG
2351 AGGGGCGGGA CATCCACAGC GAGACCGCCA GCTGGATGTT CGGCGTCCCC
2401 CGGGAGCGCG TGGACCCCTT GATGCGCCCG GCGGCAAGA CCATCAACTT
2451 CGGGGTCCCT TACGGCATGT CCGCCACCG CCTCTCCAG GAGCTAGCCA
2501 TCCCTTACGA GGAGGCCAG GCCTTCATTG AGCGTACTT TCAGAGCTTC

```

**Abbildung 6/2**  
**SEQ ID No.: 6**

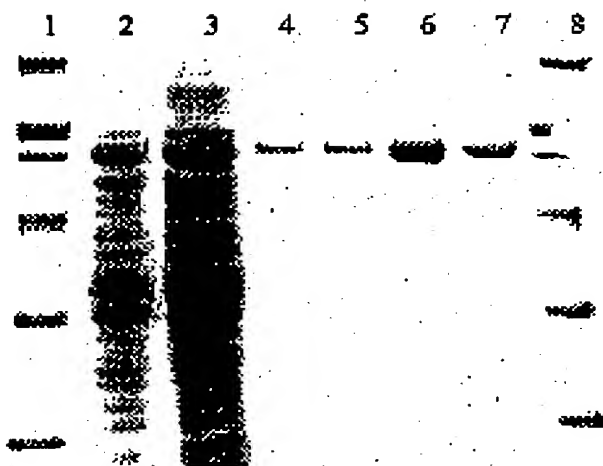
2551	CCCAGGTTGC	GGGCCTGGAT	TGAGAGAGACC	CTGGAGGAGG	GCAGGAGGGG
2601	GGGTTACGTG	GAGACCTCT	TGGGCGGCG	CCGCTACGTG	CCAGACCTAG
2651	AGGCCCCGGT	GAAGAGCGTG	CGGGAGGCGG	CCGAGCGCAT	GGCCTTCAAC
2701	ATGCCCGTCC	AGGGCACCGC	CGCCGACCTC	ATGAAGCTGG	CTATGGTGAA
2751	GCTCTTCCCC	AGGCTGGAGG	AAATGGGGGC	CAGGATGCTC	CTTCAGGTCC
2801	ACGACGAGCT	GGTCTCGAG	GCCCCAAAAG	AGAGGGCGGA	GGCCGTGGCC
2851	CGGCTGGCCA	AGGAGGTCAT	GGAGGGGGTG	TATCCCTCTG	CCGTGCCCCC
2901	GGAGGTGGAG	GTGGGGATAG	GGGAGGACTG	GCTCTCCGCC	AAGGAGTGA

**SEQ ID No.: 12**

**Aminosäuresequenz:**

1	MREGSHHHHH	AADDODKMRG	MLPLFEPKGR	VLLVDGHHLA	YRTFHALKGL
51	TTSRGEPVQA	VYGFAXSLK	ALKEDGDVAV	VVFDAKAPSF	RHEAYCGYKA
101	GRAPTPEDFP	RQLALIKELV	DLGLLARLEV	PGVEADDVLA	SLAKKAEKEG
151	YEVRLTADK	DLYQLLSMRI	HVLNPEGYLI	TPANLWKEYG	LRPDQWADYR
201	ALTGDESDNL	PGVKGIGECT	ARKLLEWGS	LEALLKNLDR	LKPAIREKIL
251	AHMDDLKLSW	DLAKVRTDLP	LEVDFAKARE	PDRERLRAFL	ERLEFGSLH
301	EFGLLESFVA	EEPAVDIFE	YDIEFAKRYL	IDKGLIFMEG	EEELKILAFD
351	IETLYEAGEE	FGKGPIIMIS	YADENEAKVI	TWKNIDLPHY	KVVSSEKEMI
401	KRFLRIIREK	DEDIIVTYNG	DEFDFFPYLAK	RAENLGIELT	IGRDGSEPKM
451	QRIGDMTAVE	VNGRIHFDLY	HVITRTINLP	TYTLEAVYEA	IFGKPKKQVY
501	ADEIAKAWES	GENLERVAKY	SEDAKATYE	LGKEFLPMET	QLSRLVGGPL
551	WDVSRSTGN	LVEWELLRKA	YERNEVAFNE	PSEEEYQRR	RESYTGGEVR
601	LDVAYLRALS	LEVAAETIARL	EAEVTRLAGH	PFNLNSRDQL	ERVLFDELGL
651	PAIGKTEKTG	KRSTSAAVLE	ALREAHPIVE	KILQYRELTK	LKSTYIDPLP
701	DLIHPTGRL	HTRFNQTATA	TGRLSSSDPN	LQNPVVRTPL	GQRIRRAFIA
751	EEGWLLVALD	YSQIELRVLA	HLGSDENLIR	VFQEGRDIHT	ETASWMFGVP
801	REAVDPLMR	AAKTINFCVL	YGMSAHLRSQ	ELAIPIYERQ	AFIERYFQSF
851	PKVRAWIEKT	LEEGRRRGYV	ETLFGRRRYV	PDLEARVKSV	REAAERMAFN
901	KPVQGTAAAL	MKLAMVKLFF	RLEEMGARM	LQVHDELVL	APKERAEAVA
951	RLAKEVMZGV	YFLAVPLEVE	VGIGEDWLSA	KE*	

**Abbildung 7**



**Abbildung 8**

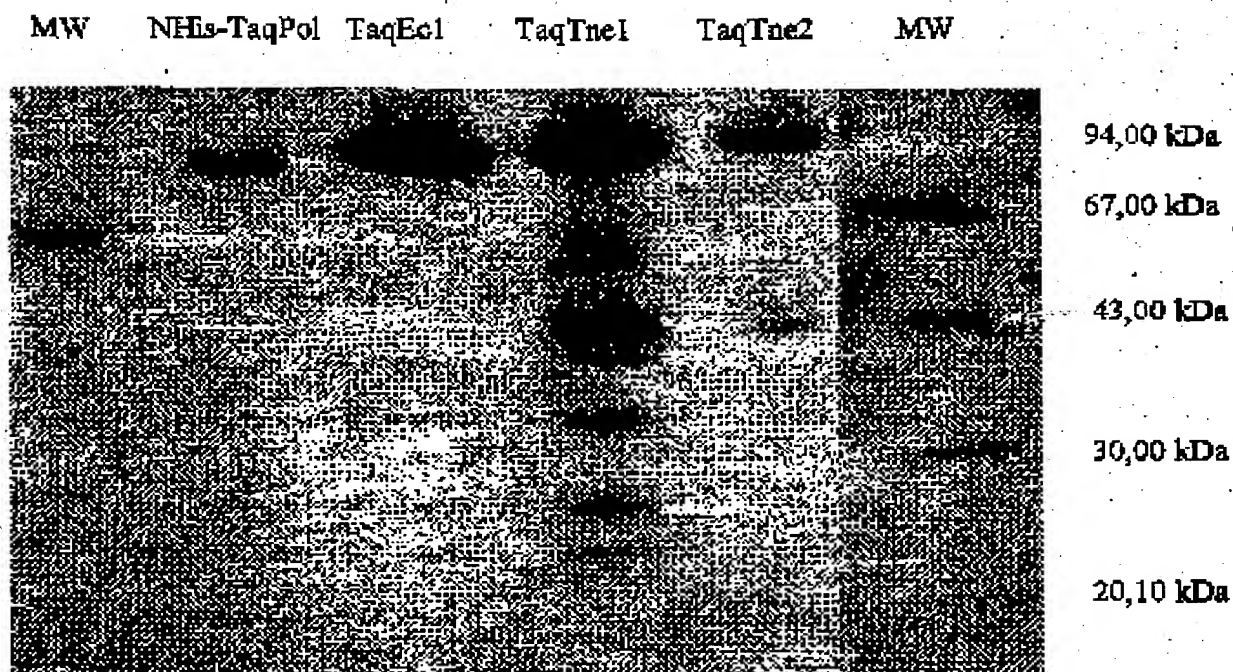


Abbildung 9

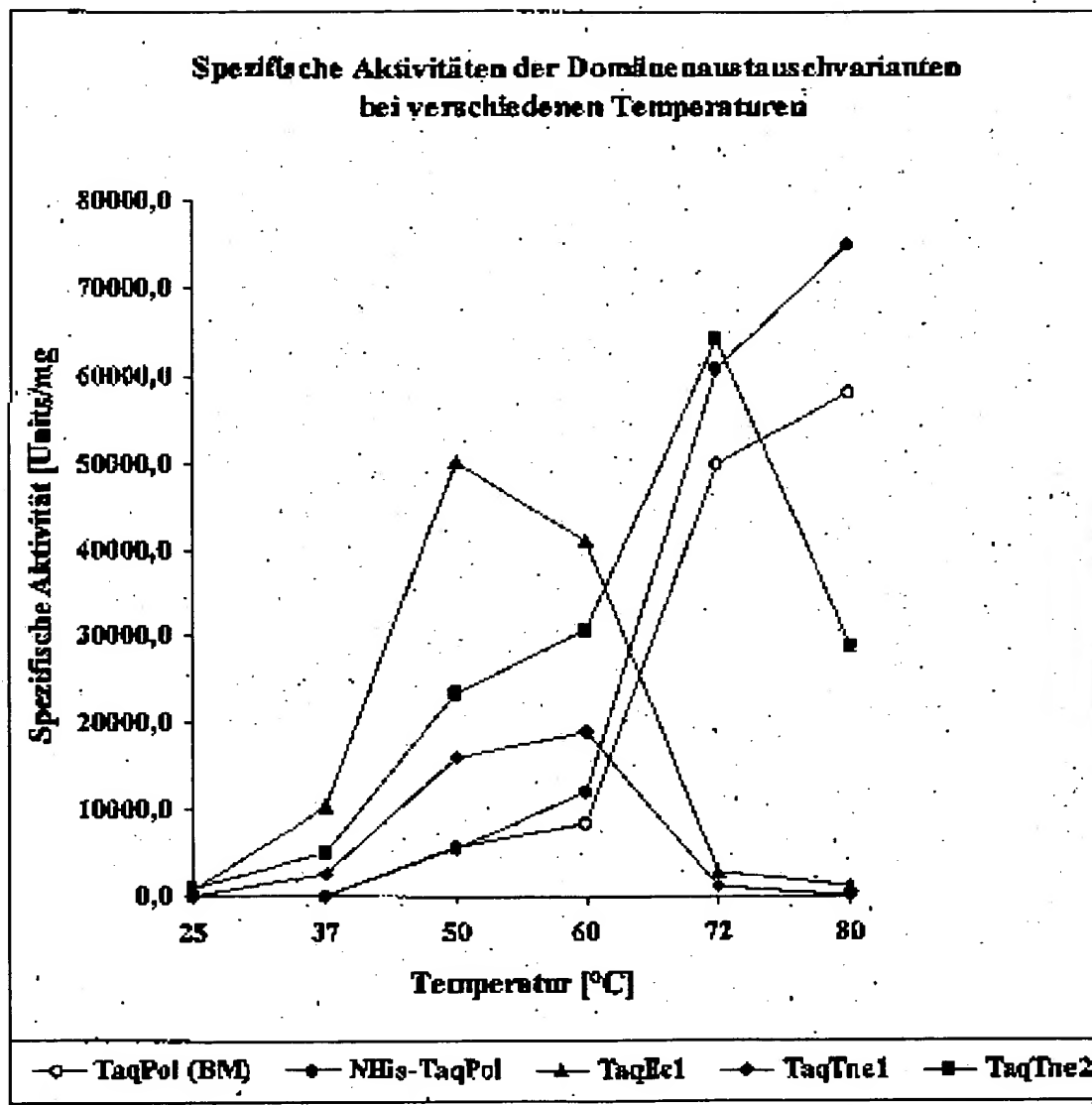


Abbildung 10

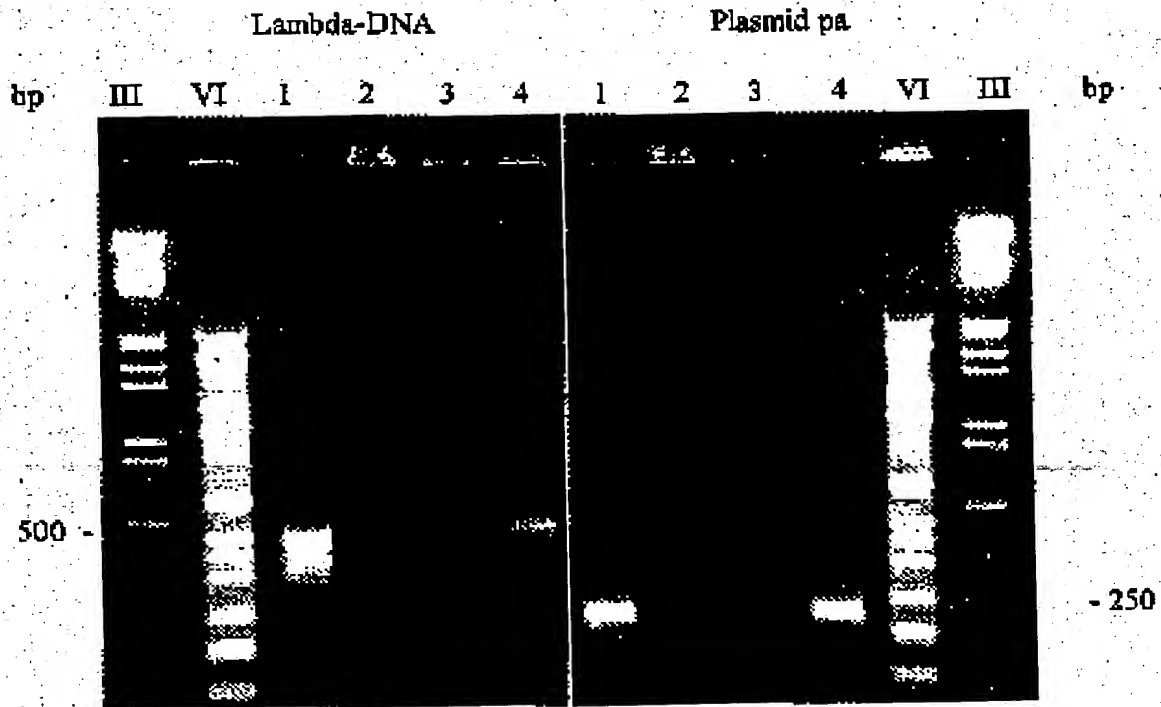




Abbildung 11

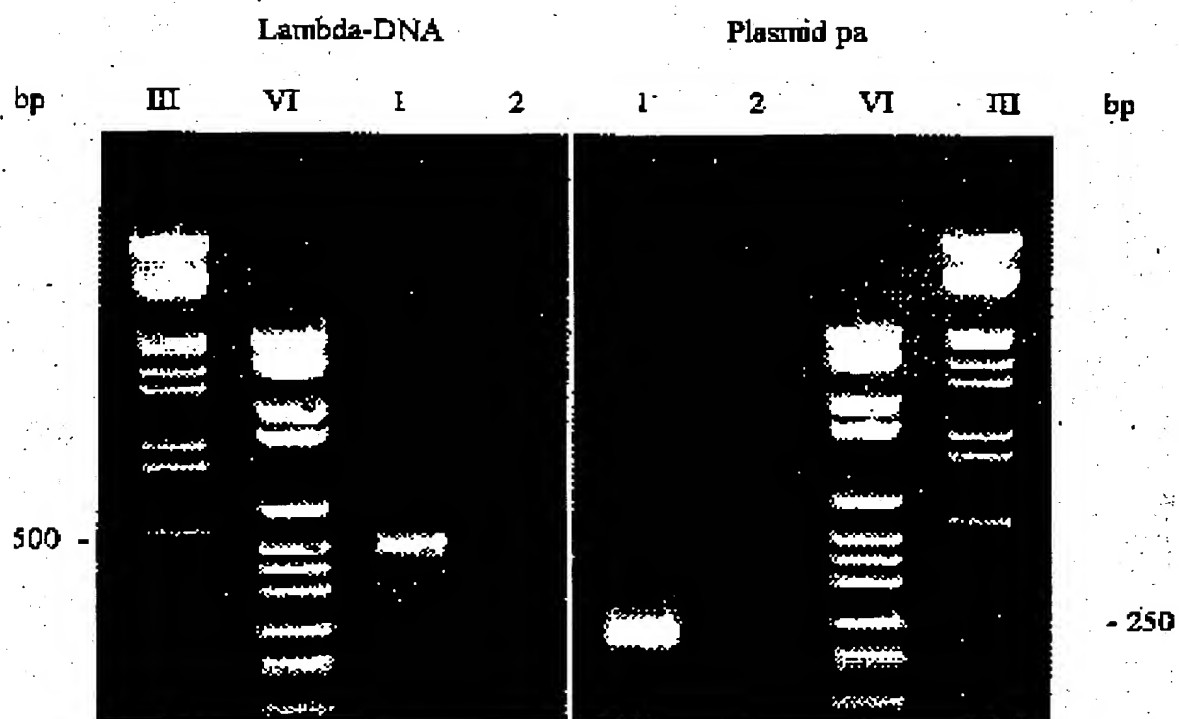
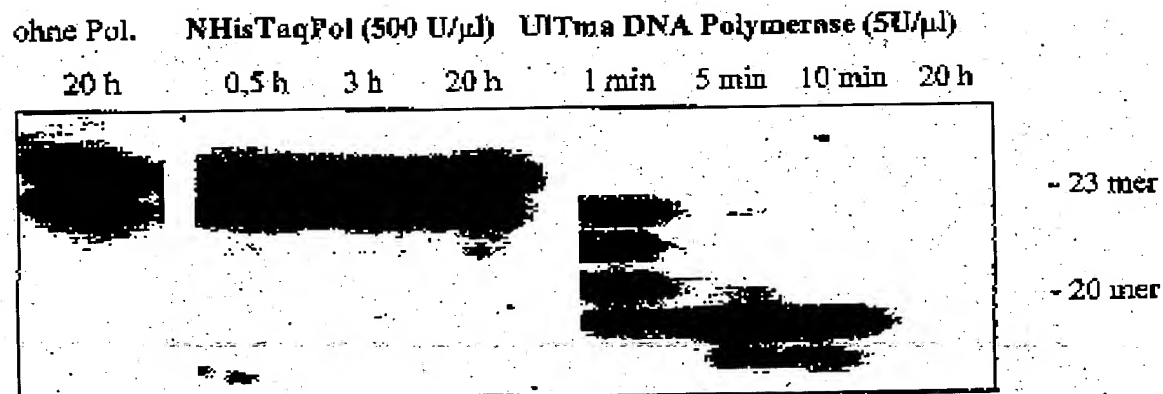


Abbildung 12



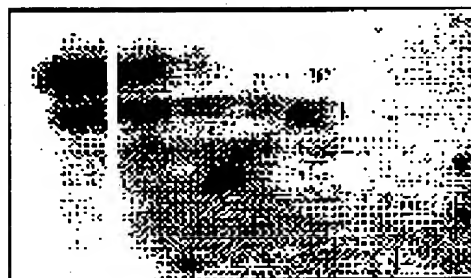
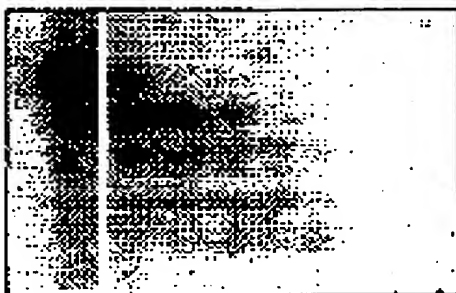
**Abbildung 13**

ohne Pol. TaqEcl (500 U/ $\mu$ l)

ohne Pol. TaqEcl (500 U/ $\mu$ l)

600 15 30 45 60 90 180 600 min

600 15 30 45 60 90 180 600 min



- 23 mer

- 20 mer

Abbildung 14

M1/P1 M1/P1 M1/P2 M1/P3

- + - + - +

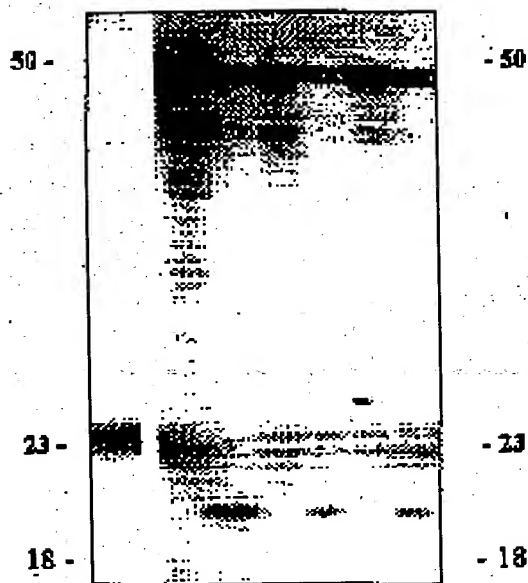


Abbildung 15

Abbau von Primern am 3'-Ende (3'-5' exonuclease assay).

und

Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (3'-mismatch primer correction assay)

Abbau      Verlängerung

EcoRI

5' Dig -GG-ATC-CCA-ITG-CCC-AGG-GAA-TTC-3'

matched Primer P1 (23mer)

3'-  
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  
CC-TAG-GGT-AAC-GGG-TCC-CIT-AAG-AAA-ACT-AAA-ATA-TTT-CAA-TGA-AAT-CAC-5' Matrize (50mer)

5' Dig → T P2 (23mer)  
5' Dig → G P3 (23mer)

mismatched Primer

Abbildung 16

